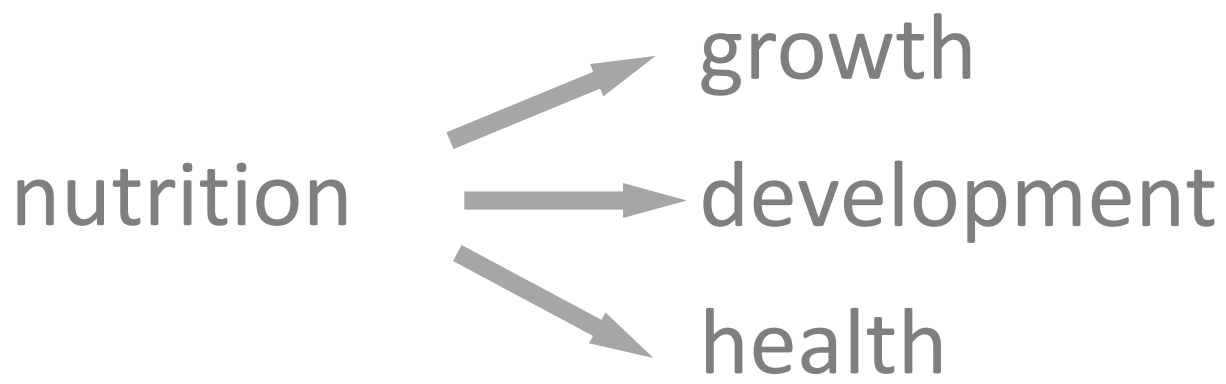
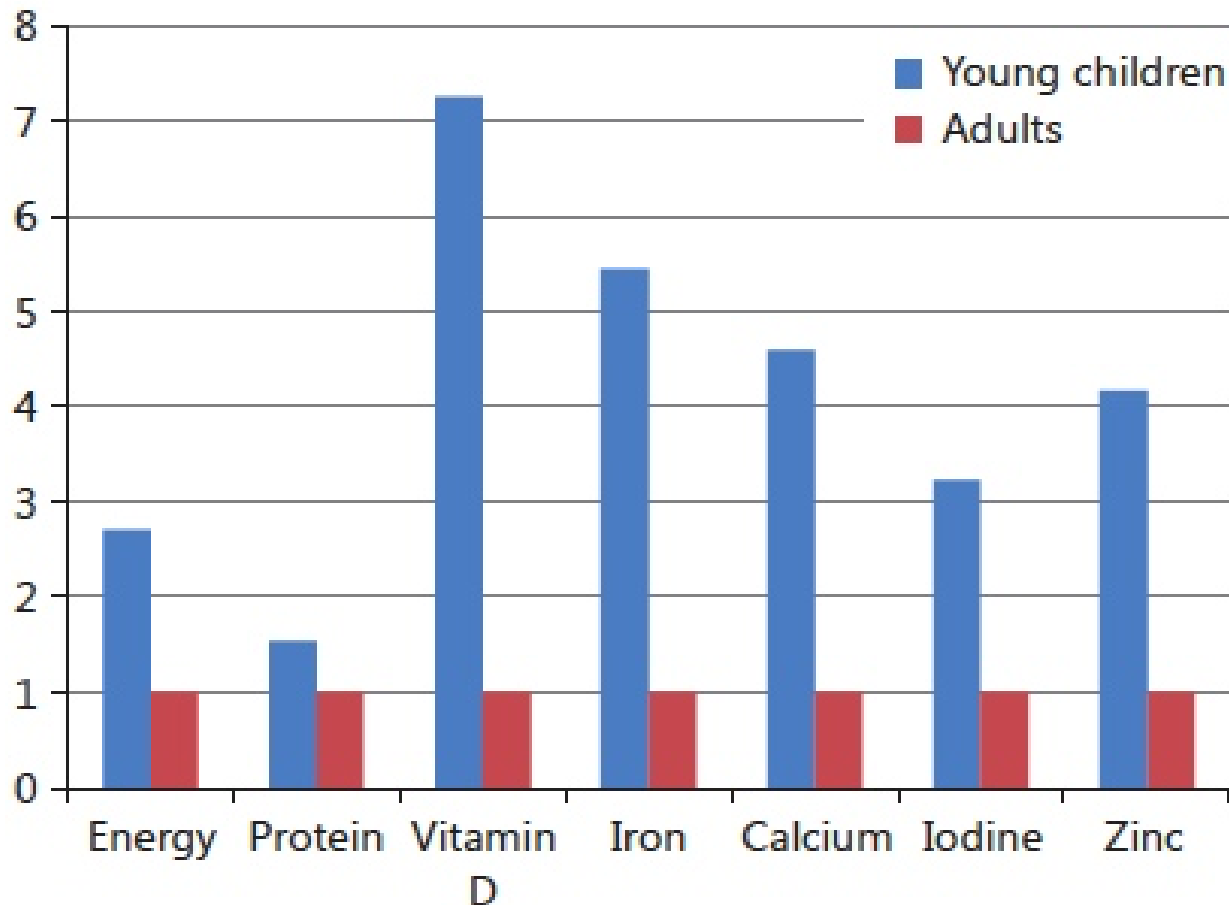
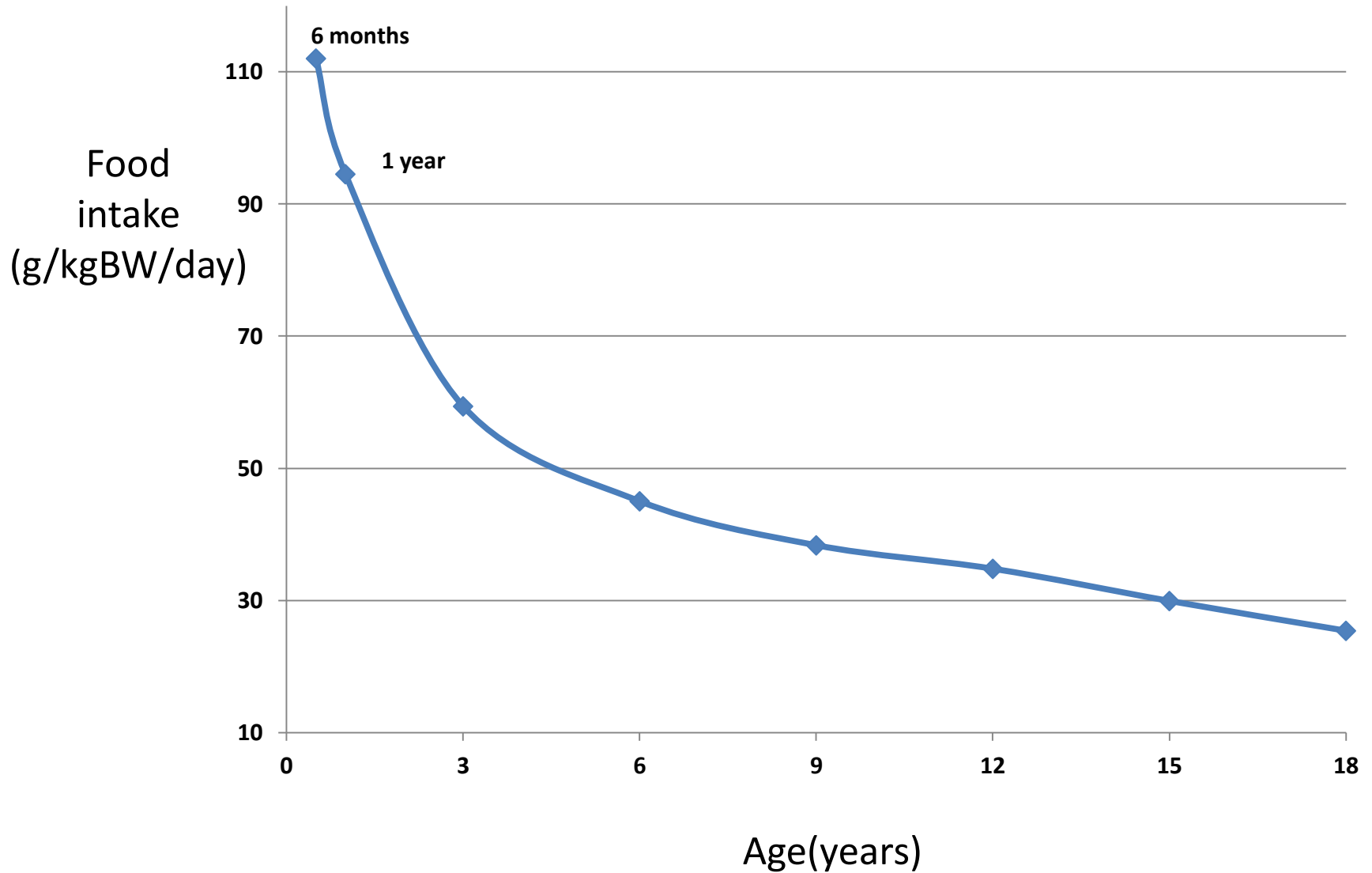
# La nutrizione dalla nascita ai 3 anni: quali e quanti nutrienti per una crescita ottimale

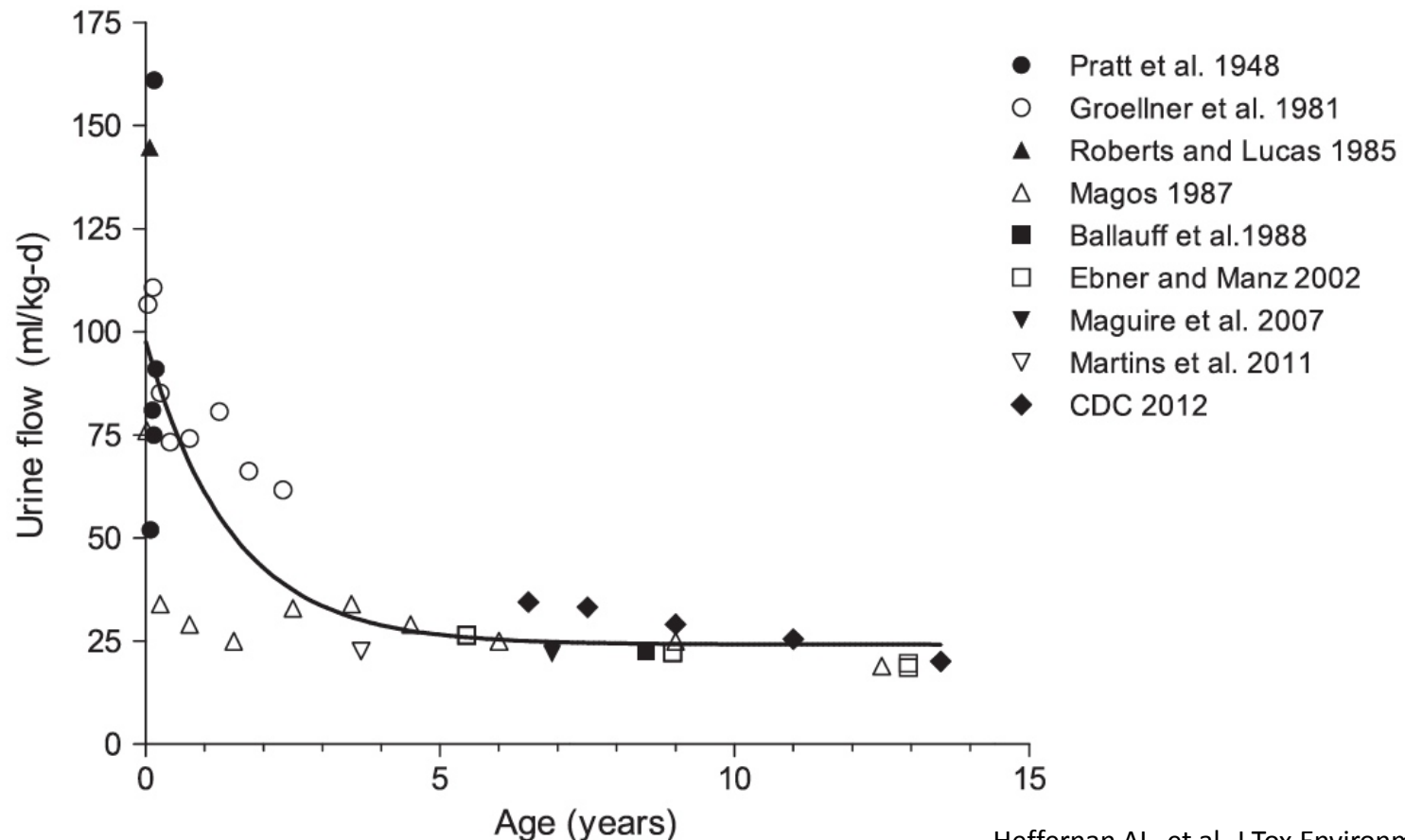
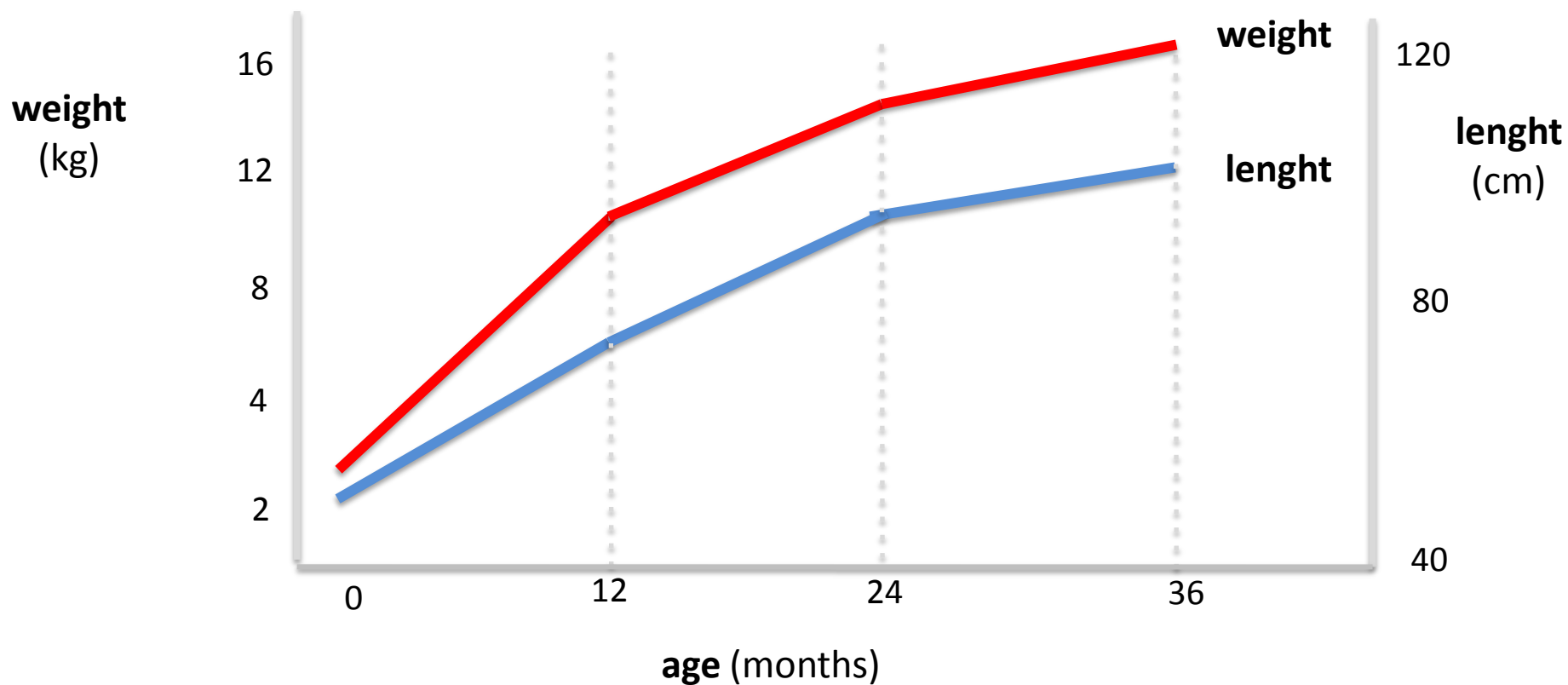
*Claudio Maffeis*

Università di Verona

nutrition → growth
nutrition → development
nutrition → health

# Additional nutrient needs of a young child compared to an adult (70 kg) per kilogram of body weight.

Alles MS, *et al.* Ann Nutr Metab 2014;64:284–293

# Food intake (g/kg body weight/day) from birth to 18 years of age

# Age-Related Trends in Urinary Excretion of Bisphenol A in Australian Children and Adults

BPA: chemical intermediate in the production of polycarbonate and epoxy resins, used for food-contact items, insulation, building materials, and thermal paper.

Heffernan AL, et al. J Tox Environm Health 2013

# Growth in weight and lenght from birth to 36 months of age

# Total energy intake and energy intake for growth from birth to 36 months of age

GENE

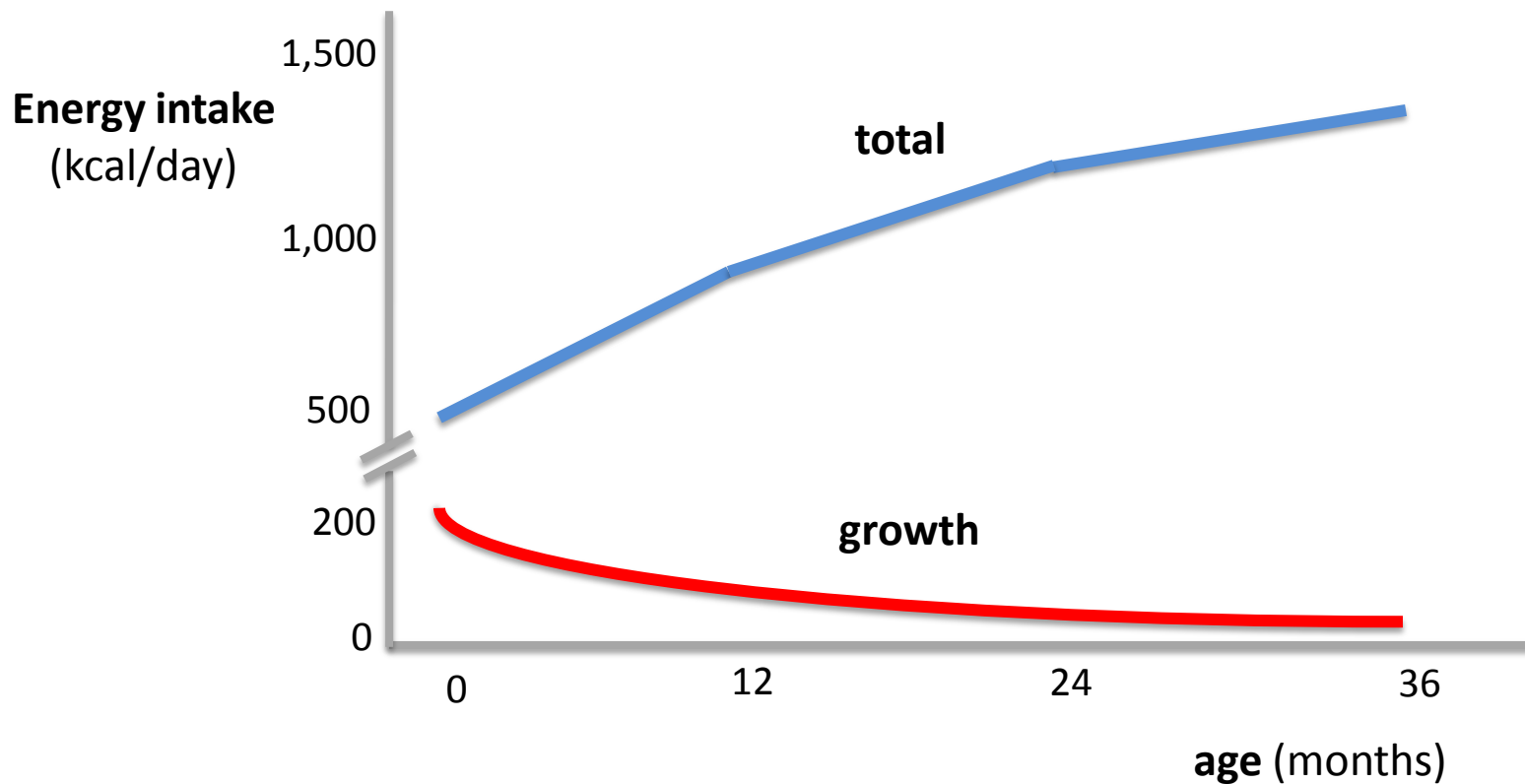
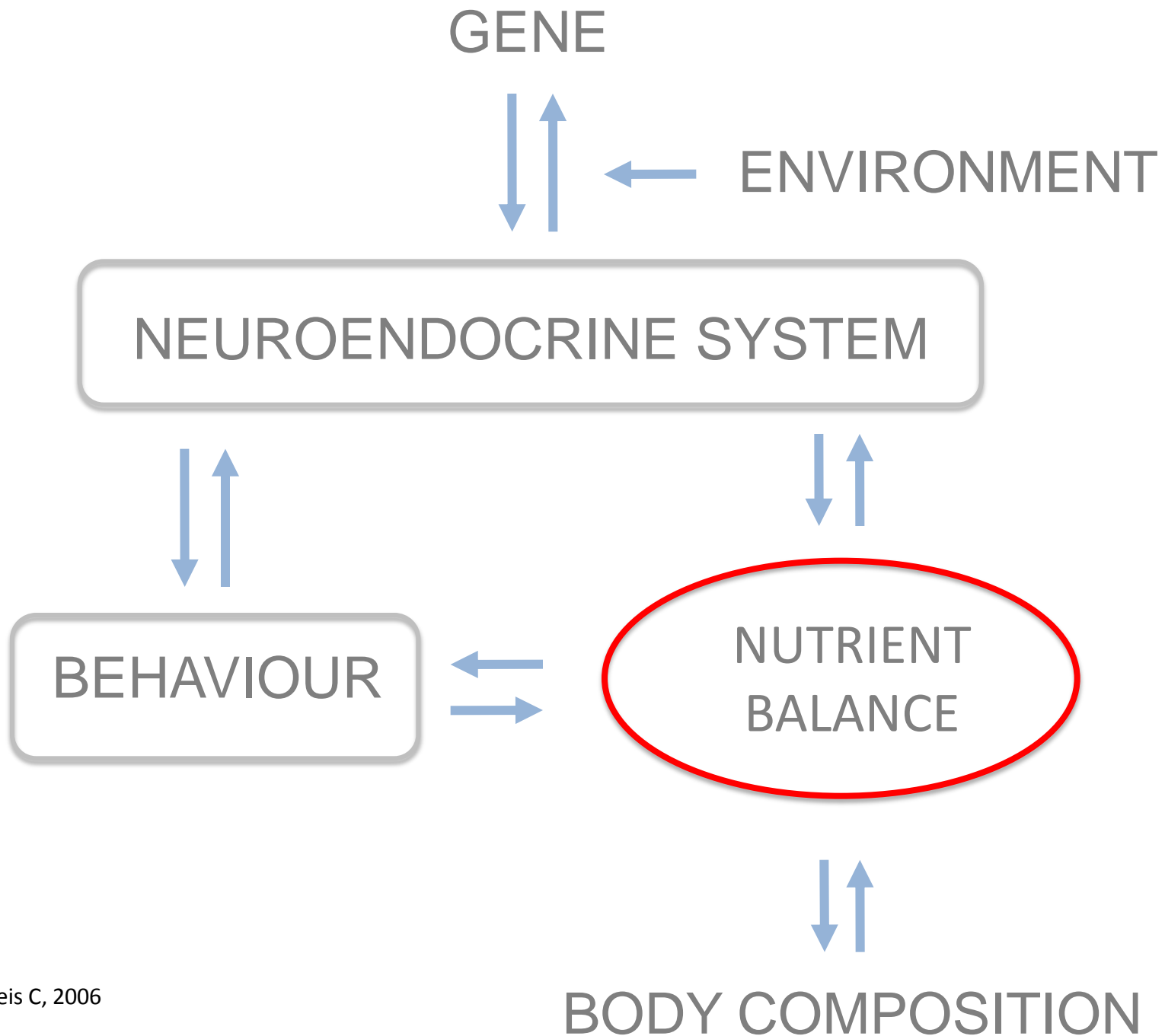
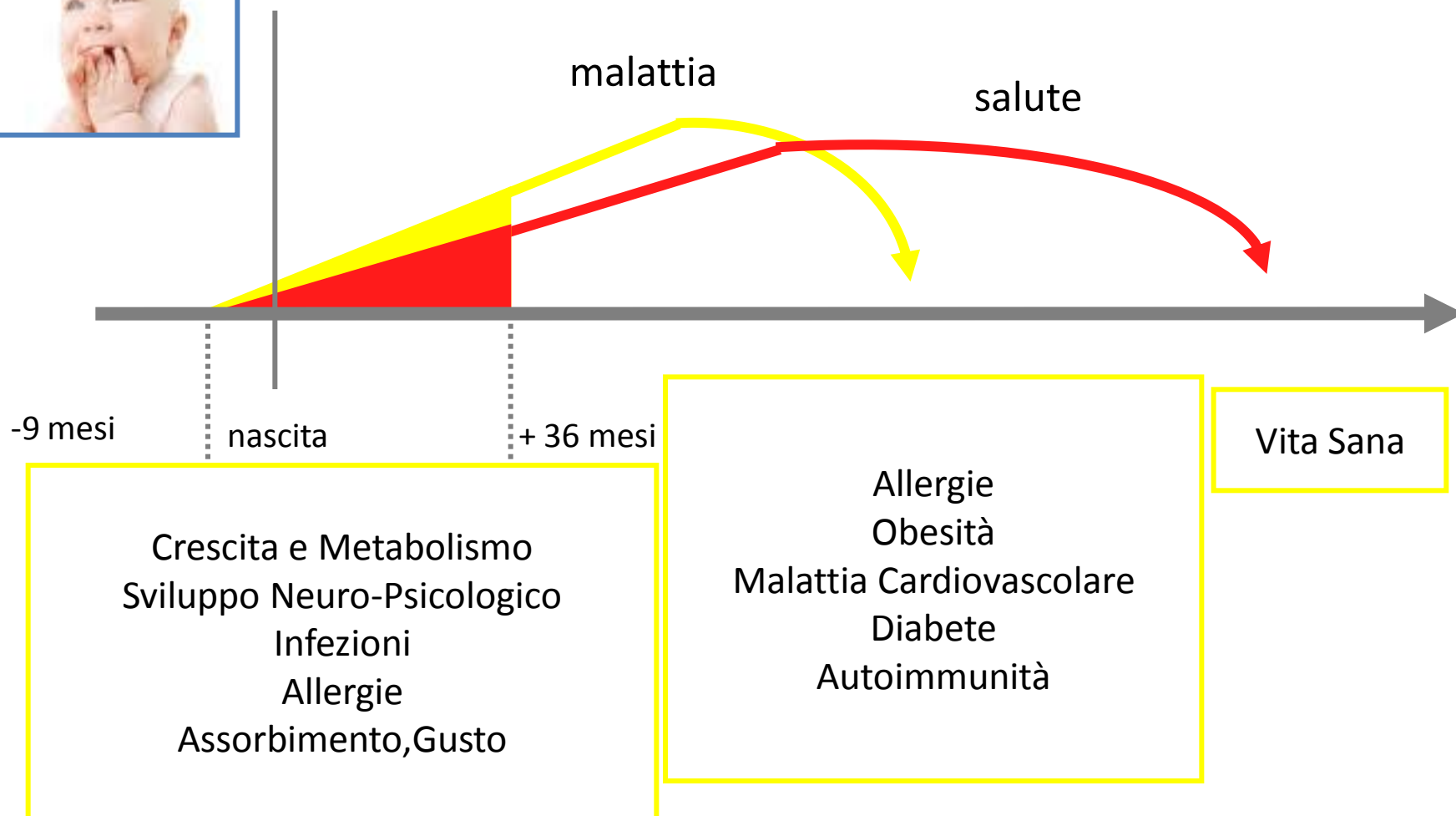
ENVIRONMENT

NEUROENDOCRINE SYSTEM

BEHAVIOUR

NUTRIENT BALANCE

BODY COMPOSITION

Maffeis C, 2006

# Età pre- e perinatale e morbilità nelle età successive

# parental and perinatal factors associated with childhood obesity in north-east Italy

"… When parental and perinatal variables were included as independent variables in a multiple logistic regression model controlling for the effect of age, *parental body mass index* and *children's birth-weight* remained independently associated with childhood obesity. "

Maffeis C, *et al.* Int J Obes 1994;18:301-5.

# birth weight and type 2 diabetes in Pima Indian children and young adults

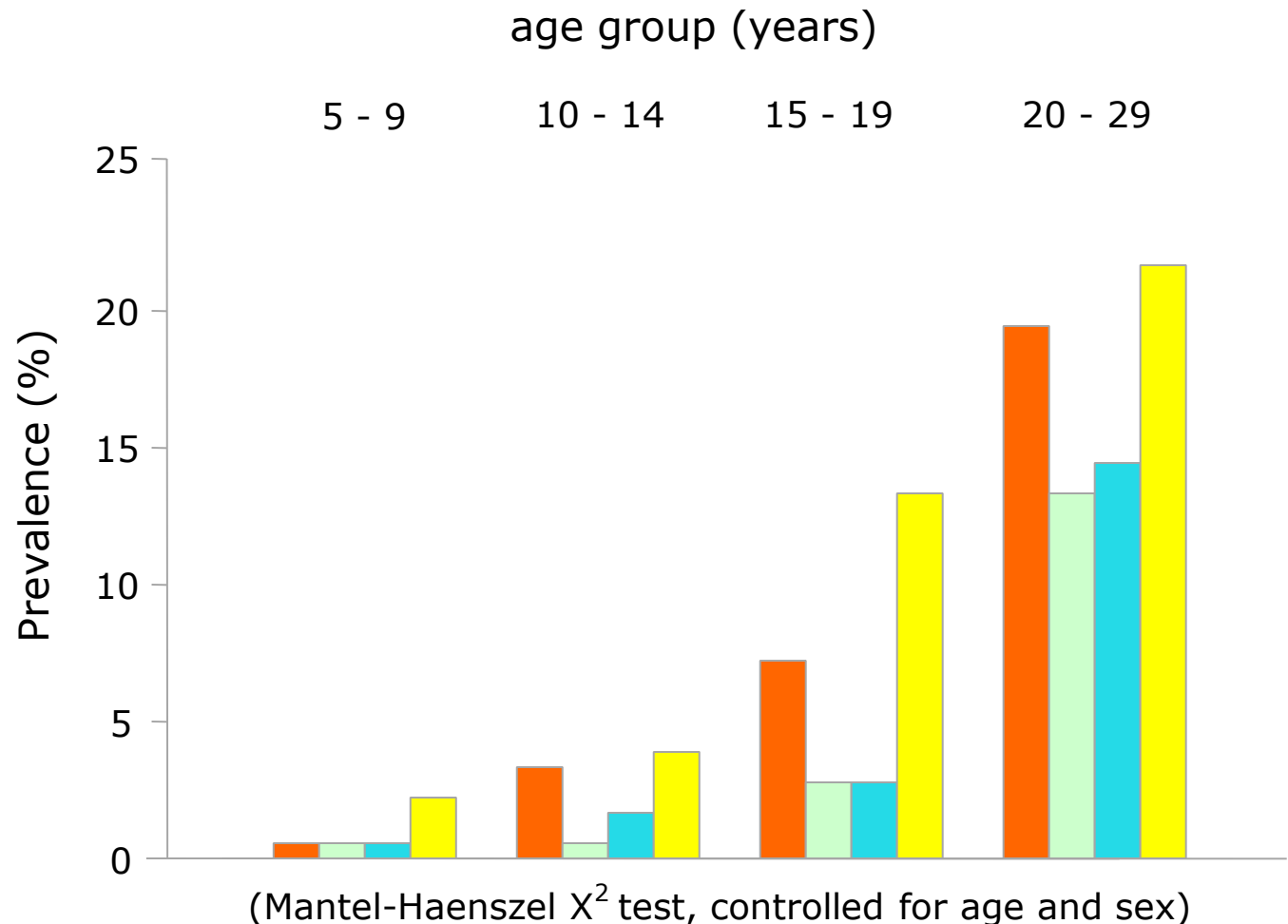
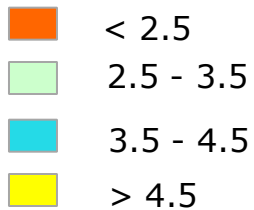
Dabelea D *et al*. Diab Care 1999;22:944

# Persistenza dell’obesità del bambino in età adulta

**Table 3.** Stepwise multiple logistic models for prediction of obesity phenotypes: ORs and p values associated with predictors, AUROC and P of Hosmer-Lemeshow test in the final models (bold characters) and AUROCs and P of Hosmer-Lemeshow of each step (italic characters).

| | OR in the final cumulative model | P | AUROC when term is added | P of H-L test when term is added |
|---|---|---|---|---|
| ***Childhood Obesity*** | | | | |
| Paternal BMI | **1.19 (1.13–1.27)** | **<0.001** | *0.68 (0.64–0.73)* | *0.39* |
| Maternal BMI | **1.13 (1.08–1.17)** | **<0.001** | *0.74 (0.70–0.78)* | *0.06* |
| N of household members | **0.73 (0.63–0.84)** | **<0.001** | *0.77 (0.73–0.80)* | *0.007* |
| Birth weight (kg) | **2.12 (1.48–3.04)** | **<0.001** | *0.77 (0.73–0.80)* | *0.47* |
| Maternal occupation | **0.50 (0.31–0.79)** | **0.003** | *0.77 (0.73–0.81)* | *0.57* |
| Gestational smoking | **1.84 (1.20–2.81)** | **0.005** | **0.78 (0.74–0.82)** | **0.52** |
| ***Adolescent Obesity*** | | | | |
| Maternal BMI | **1.18 (1.13–1.23)** | **<0.001** | *0.67 (0.63–0.71)* | *0.13* |
| Paternal BMI | **1.16 (1.10–1.22)** | **<0.001** | *0.70 (0.66–0.74)* | *0.29* |
| N of household members | **0.83 (0.74–0.92)** | **0.001** | *0.73 (0.69–0.76)* | *0.29* |
| Maternal occupation | **0.47 (0.32–0.69)** | **<0.001** | *0.74 (0.71–0.78)* | *0.81* |
| Gestational weight gain (%) | **1.03 (1.01–1.05)** | **0.001** | **0.75 (0.71–0.79)** | **0.69** |
| ***Persistent Childhood Obesity*** | | | | |
| Paternal BMI | **1.23 (1.13–1.34)** | **<0.001** | *0.69 (0.61–0.76)* | *0.93* |
| Maternal BMI | **1.14 (1.07–1.21)** | **<0.001** | *0.81 (0.76–0.87)* | *0.32* |
| Birth weight | **2.30 (1.29–4.08)** | **0.005** | *0.82 (0.76–0.88)* | *0.06* |
| Maternal occupation | **0.31 (0.16–0.57)** | **<0.001** | *0.84 (0.79–0.89)* | *0.55* |
| Single parenthood | **4.27 (1.39–13.12)** | **0.011** | **0.85 (0.80–0.90)** | **0.33** |

Morandi A, *et al.* PLoS ONE 2012;e49919

# Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study

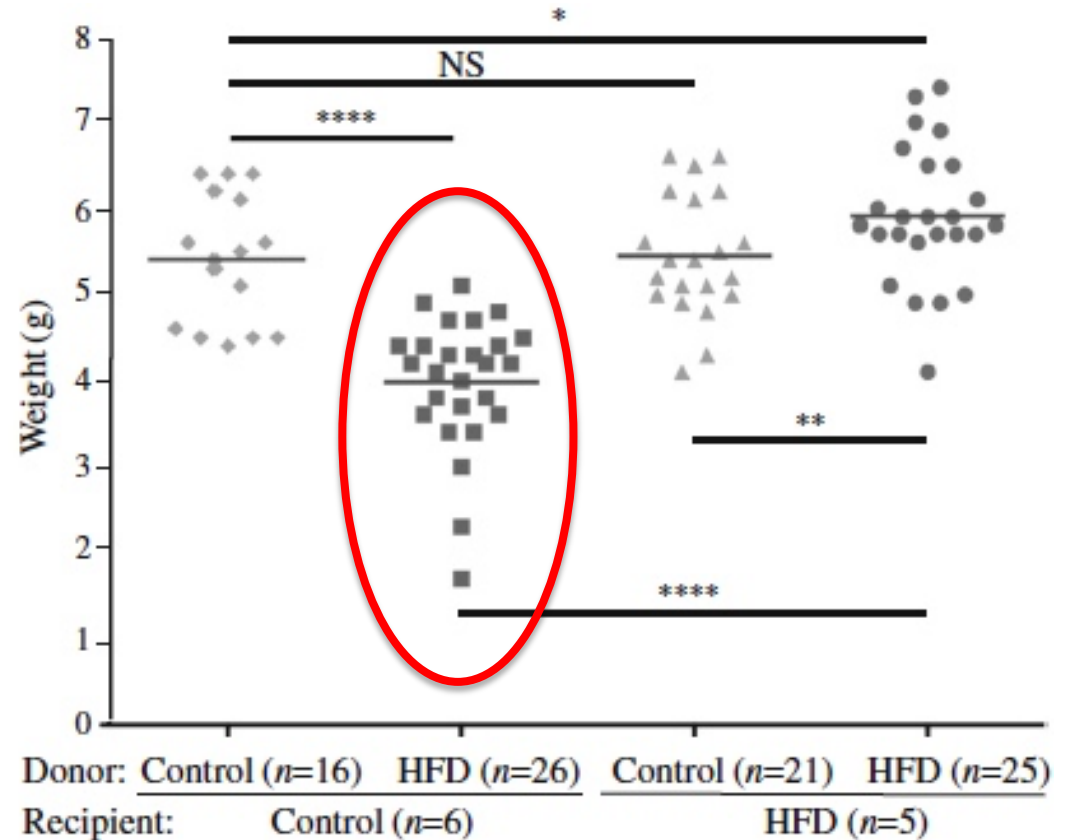
Period-specific observed rates of GWG and neonatal body composition in 752 participants[1]

| Continuous period-specific rate of GWG | Model 1, increase per 0.1 kg/wk (95% CI) | Model 2, increase per 0.1 kg/wk (95% CI) |
|---|---|---|
| Neonatal fat mass, g | | |
| Early pregnancy | 8.29 (3.89, 12.69) | 8.12 (3.84, 12.41) |
| Midpregnancy | 10.48 (6.75, 14.22) | 9.07 (5.28, 12.85) |
| Late pregnancy | 8.61 (4.85, 12.37) | 6.19 (2.40, 9.98) |
| Neonatal fat-free mass, g | | |
| Early pregnancy | 8.47 (0.05, 16.89) | 7.97 (−0.26, 16.20) |
| Midpregnancy | 16.01 (8.86, 23.16) | 12.48 (5.21, 19.75) |
| Late pregnancy | 18.28 (11.15, 25.41) | 15.05 (7.77, 22.33) |
| Neonatal percentage of body fat | | |
| Early pregnancy | 0.18 (0.07, 0.30) | 0.18 (0.07, 0.29) |
| Midpregnancy | 0.24 (0.14, 0.34) | 0.21 (0.11, 0.31) |
| Late pregnancy | 0.19 (0.09, 0.29) | 0.13 (0.03, 0.23) |

Maternal prepregnancy BMI and GWG, including period specific GWG, were positively and independently associated with neonatal adiposity. Associations of early and midpregnancy weight gain with neonatal adiposity support the hypothesis that greater maternal weight gain during pregnancy, regardless of prepregnancy BMI, is directly related to offspring adiposity at birth.

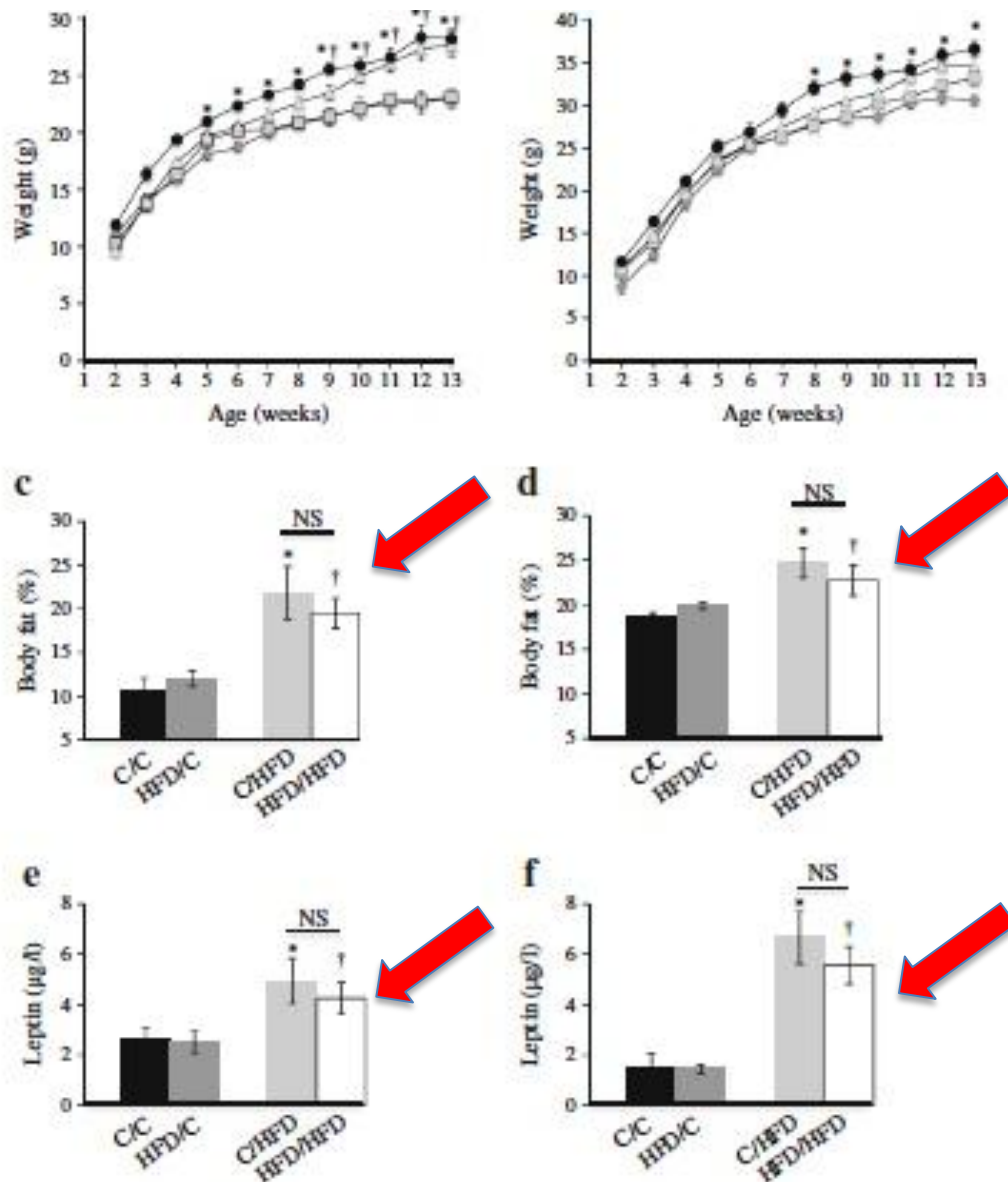
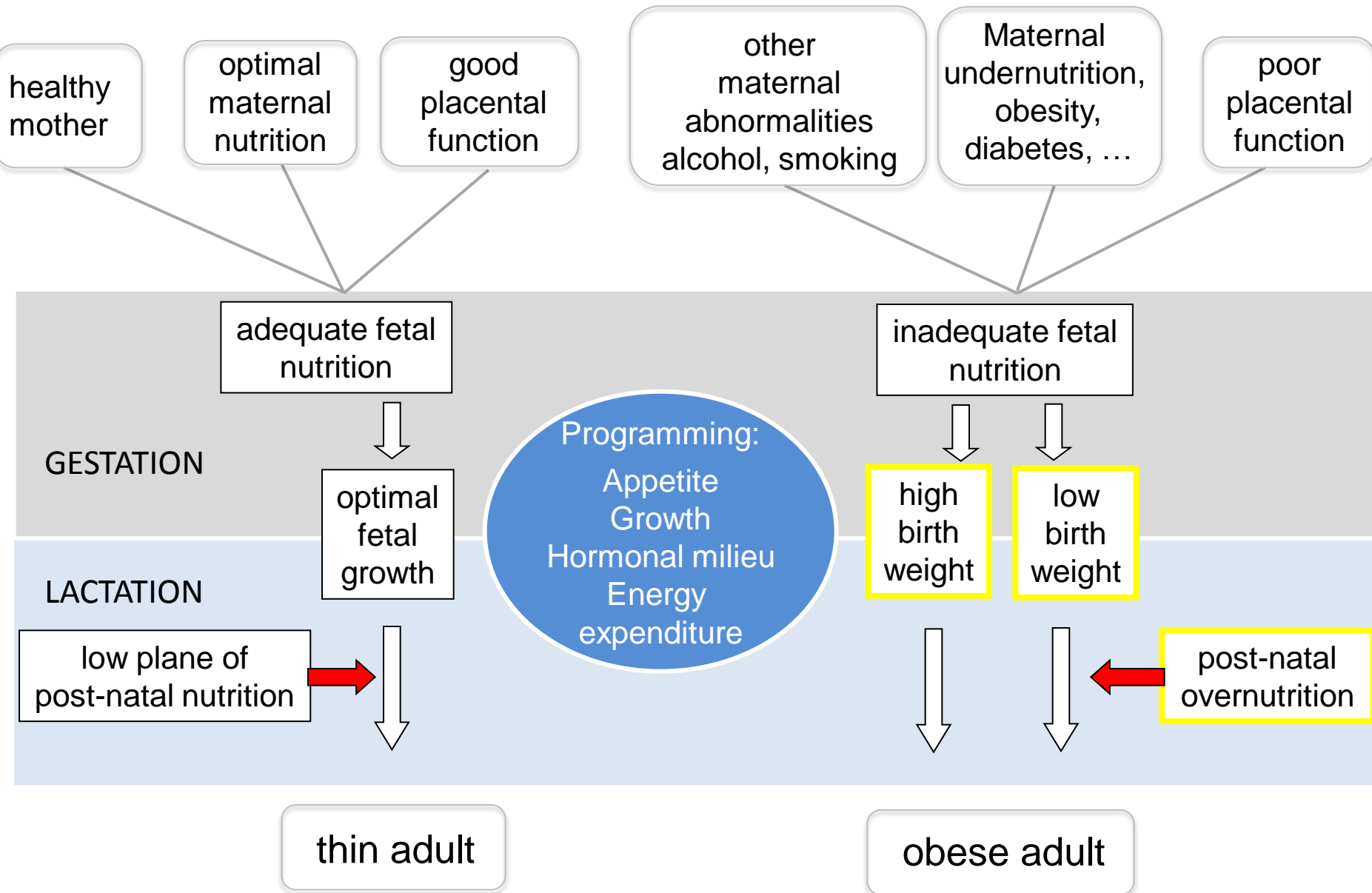
Starling AP, *et al.* Am J Clin Nutr 2015;101:302-9

# Pre-gestational vs gestational exposure to maternal obesity differentially programs the offspring in mice

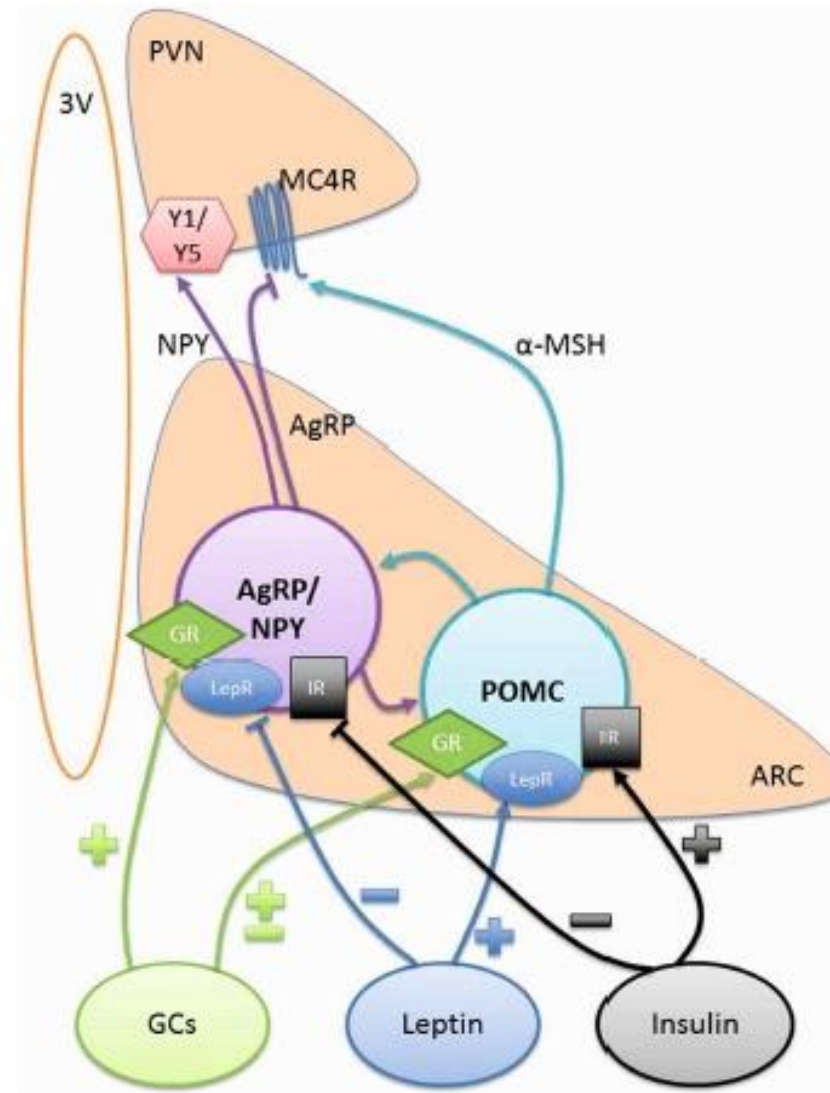
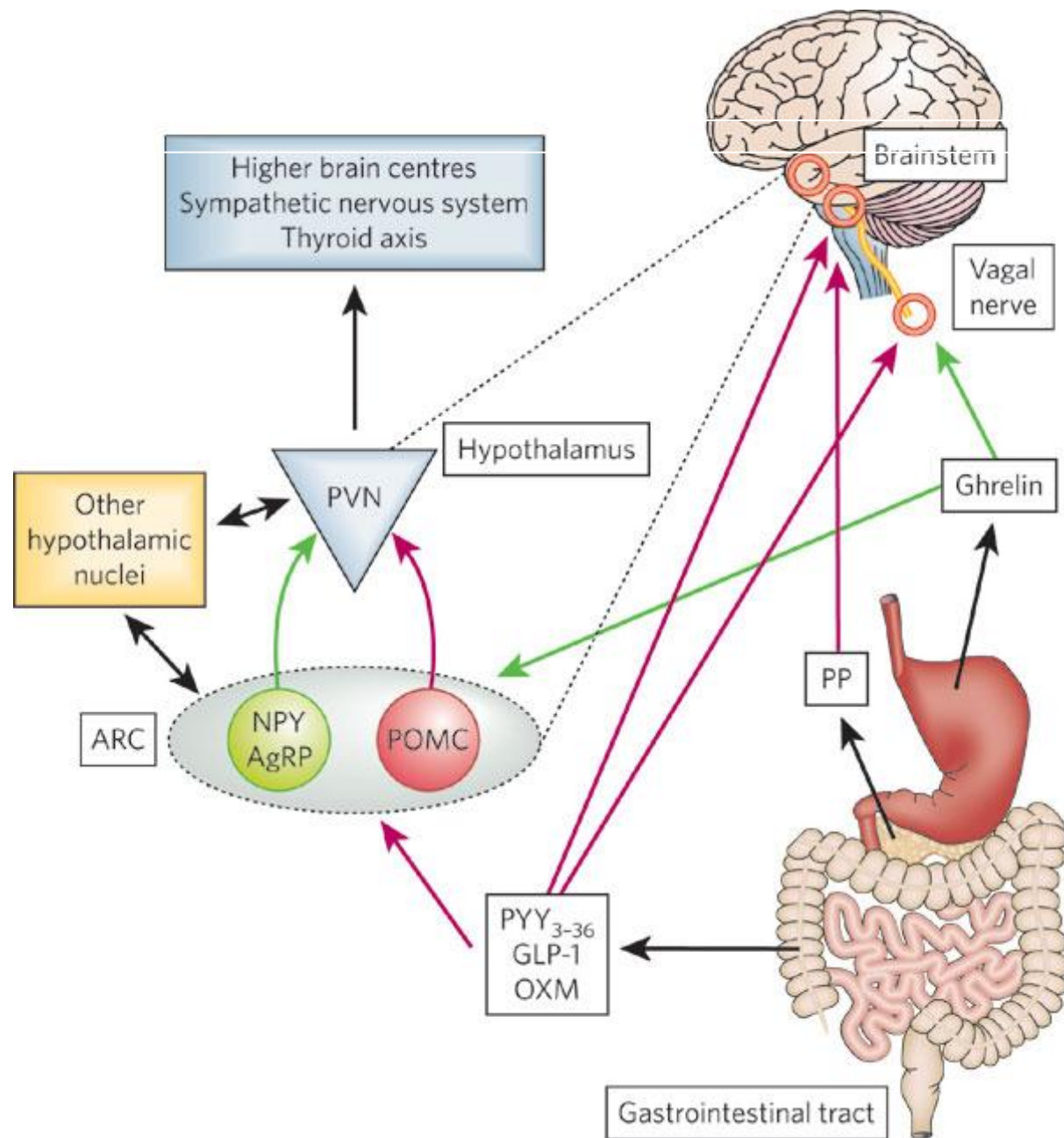
A pre-gestationa exposure to a maternal HFD impaired fetal & placental growth

Sasson IE, *et al*. Diabetologia 2015;58:615-24.

# Pre-gestational vs gestational exposure to maternal obesity differentially programs the offspring in mice

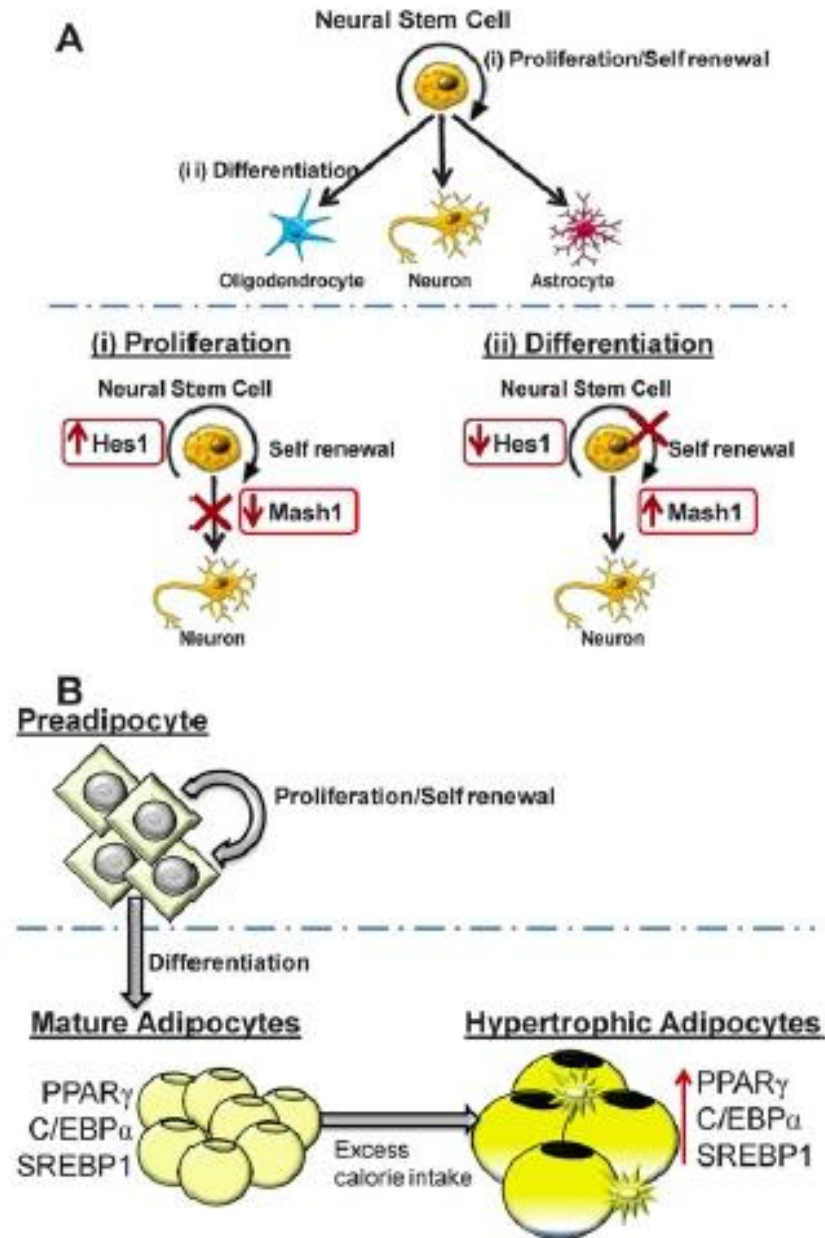
Only a gestational exposure to an HFD resulted in obesity (and IGT) in adulthood

Sasson IE, *et al*. Diabetologia 2015;58:615-24.

# fetal & perinatal programming

# Hypothalamic signaling controlling energy balance

Ramamoorthy TG, *et al.* Front Neirosci 2015;9:126

Murphy KG & Bloom SR Nature 2006

## Neural stem cells and preadipocytes proliferation and self renew or differentiation

In food restricted conditions neural steem cells are programmed
to preferentially differentiate to appetite as compared to satiety neurons.

Wahlqvist ML, *et al.* Ann NY Acad Sci 2015

# adipocyte differentiation

multipotent mesenchymal stem cell

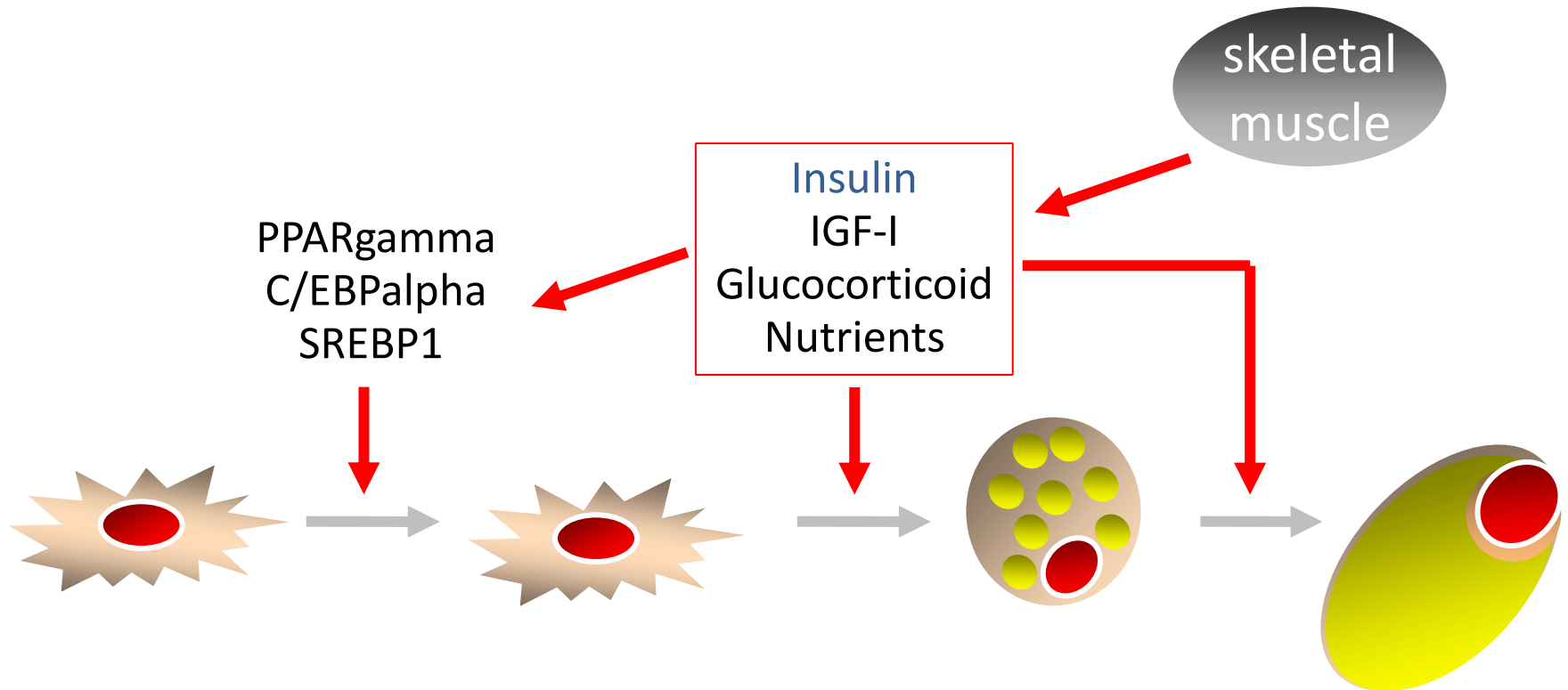
determined unipotential preadipocyte

immature multilocular adipocyte

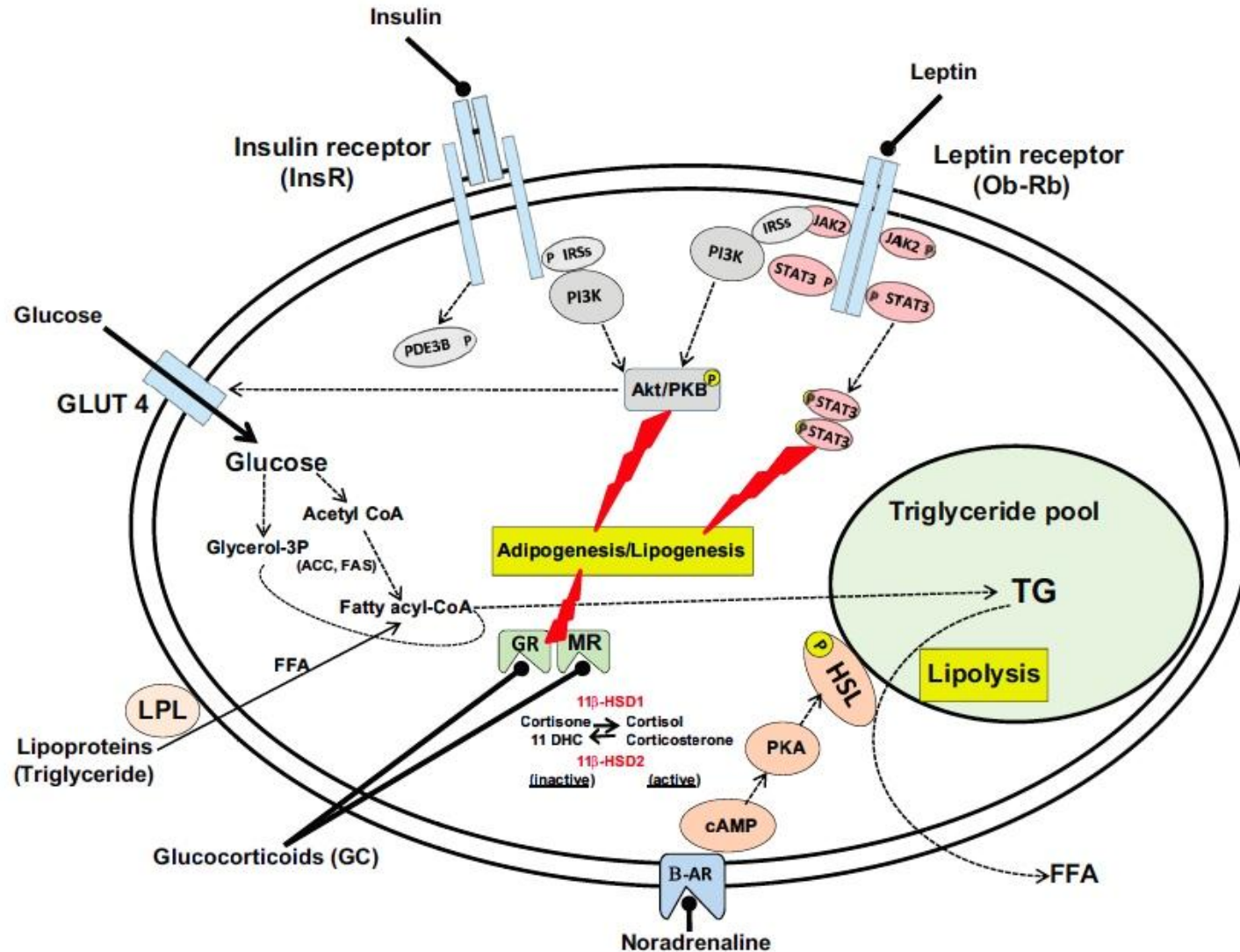
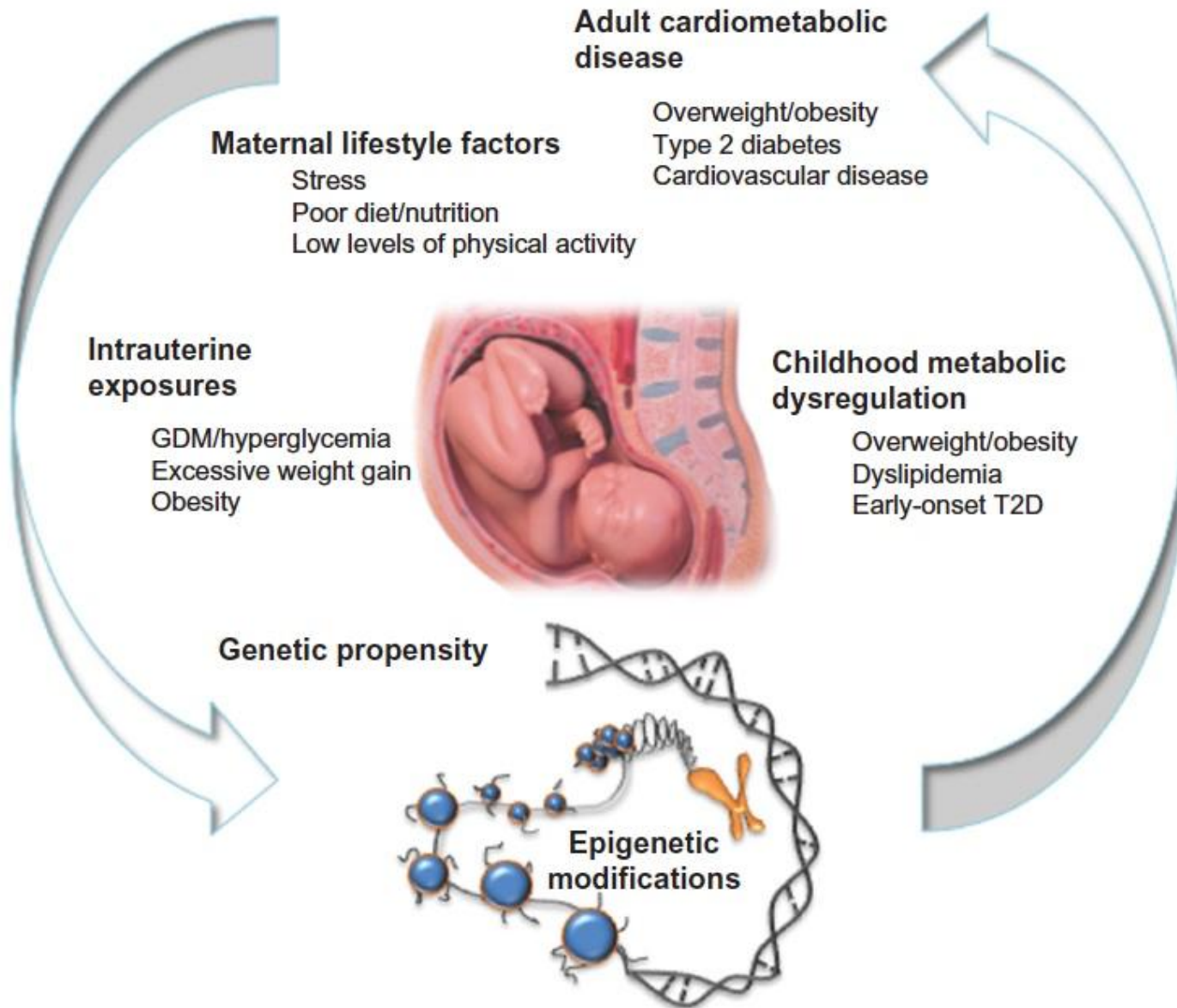
mature adipocyte

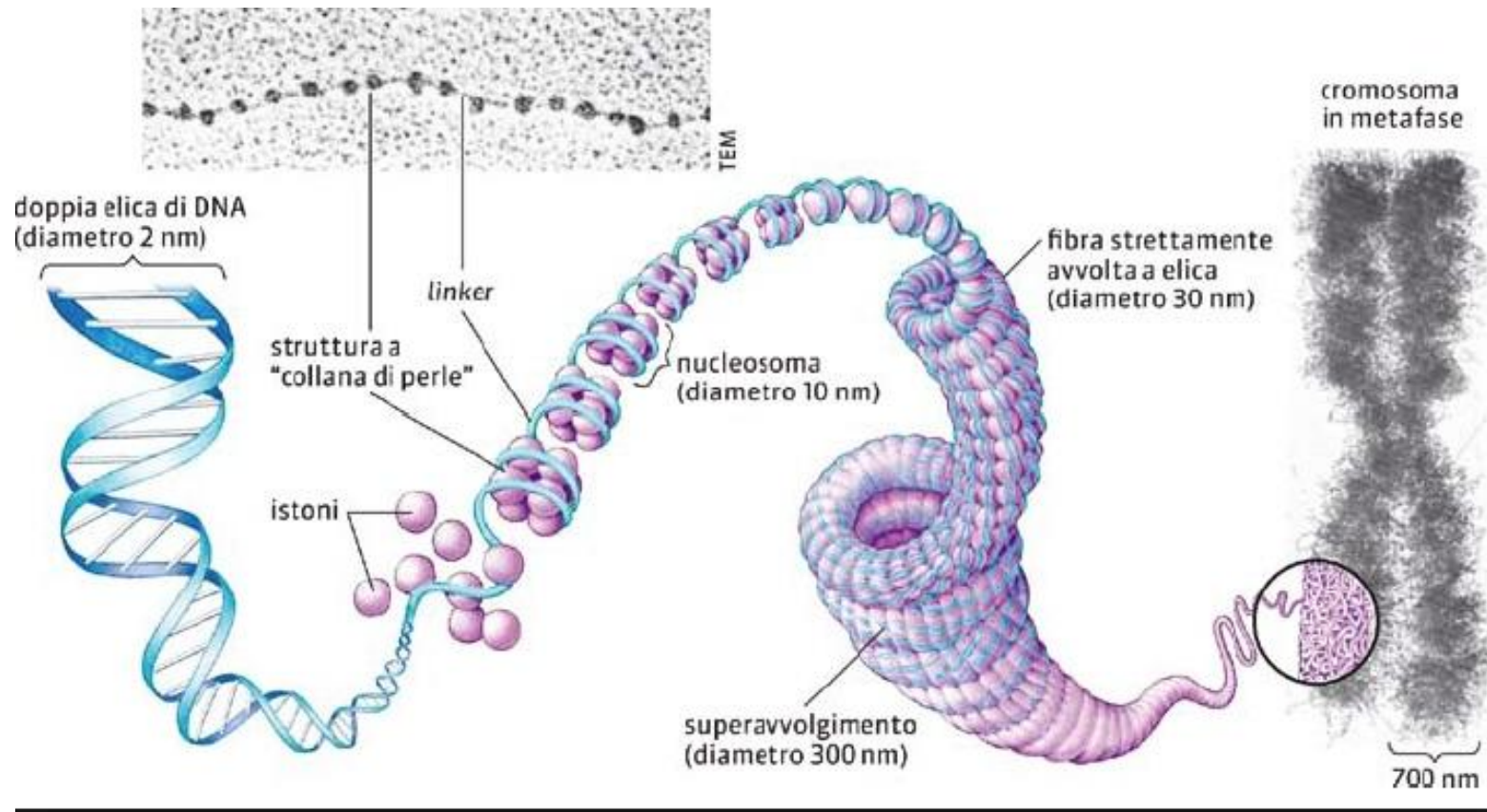
skeletal muscle

Insulin
IGF-I
Glucocorticoid
Nutrients

PPARgamma
C/EBPalpha
SREBP1

# Intracellular pathways of factors regulating adipogenesis, lipogenesis, & lipolysis in the adipocyte

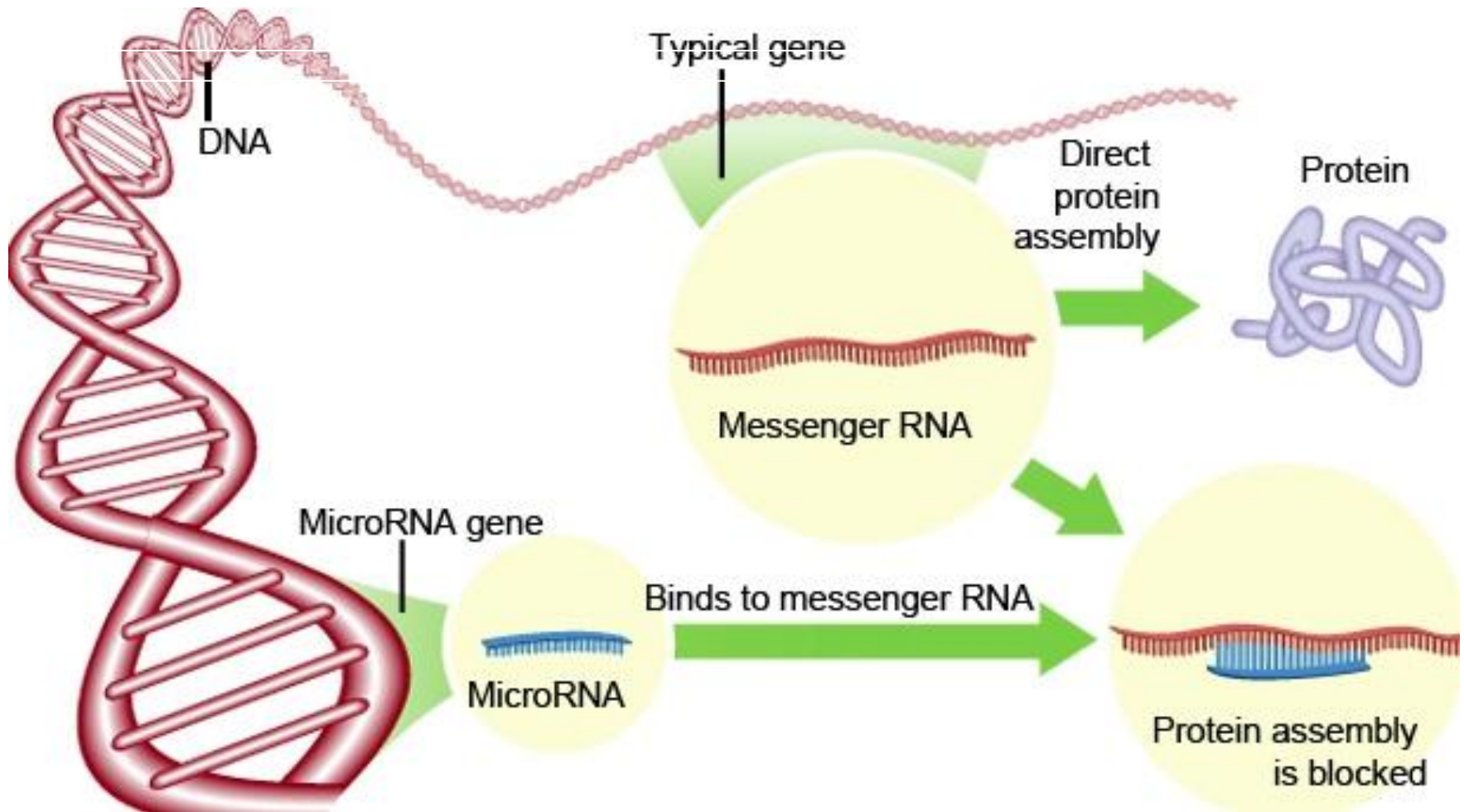
Lukaszewski MA, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2013

Estampador AC, Franks PW. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets & Therapy, 2015

# Epigenetics

heritable gene function changes, without a changed DNA base sequence

## Epigenetic mechanisms

Activation/inactivation of gene by DNA methylation, histone acetylation, and miRNAs

(Methionine cycle: essential to methyl group transfer to a variety of substrates
Including methylation of DNA resulting in epigenetic mechanisms)

# MicroRNAs

Piccole molecole endogene di RNA non codificante a singolo filone.
Attivi nella regolazione trascrizionale e post-trascrizionale dell’espressione genica.
Silenziano geni tramite repressione traduzionale o degradazione molecola bersaglio

# Different methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrintestinal bypass surgery

Links between gene methylation and expression levels were assessed by correlating genomic findings with plasma markers of insulin resistance (FI & HOMA-IR)

**Table 4. Correlations between gene methylation and expression for differentially methylated genes according to biological functions**

| Biological functions | *N* genes | Meth probes* | Meth probes with express† | All probes (*N*)‡ | Undermeth in AMS (*N*)‡ | Overmeth in AMS (*N*)‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Diabetes mellitus | 1,066 | 2,550 | 1,129 | 0.127 (319) | −0.334 (88) | 0.302 (231) |
| Autoimmune disease | 1,073 | 2,722 | 1,414 | 0.078 (377) | −0.316 (126) | 0.277 (251) |
| Vascular disease | 696 | 1,758 | 649 | 0.160 (164) | −0.348 (40) | 0.323 (124) |

Abbreviations: AMS, after maternal surgery; Express, expression; Meth, methylation; *N*, number; Overmeth, overmethylated; Undermeth, undermethylated.

*Number of genes with differential methylation.

†Number of genes with differential methylation and expression data.

‡Mean correlation for significantly correlated probe pairs ($P \leq 0.05$) with both detected expression and significant differential methylation.

Statistically significant correlations between gene methylation levels and gene expression and plasma markers of insulin resistance were consistent with metabolic improvements in AMS offspring, reflected in genes involved in diabetes-related cardiometabolic pathways.

Effective treatment of a maternal phenotype is durably detectable in the methylome and transcriptome of subsequent offspring.

Guenard F, *et al*. PNAS 2013

## *Malnourished offsprings display altered adipogenesis and fat accumulation*

Adult rats form LP dams : increased AT expression of miRNA-483-3p , inhibition adipocyte hypertrophy, promoting ectopic fat storage

Adult offspring from FR dams: increased expression of adipogenic and lipogenic factors

Adult offsprings from overfed dams prior or throughout pregnancy and lactation exhibited an increase in AT TG content, elevated LPL activity and abnormalities in FA composition.

## *Altered feeding in the neonatal period*

Overfeeding in early life increases fat storage capacity through a simultaneous increase in adipocyte precursor proliferation and differentiation (insulin).

Underfeeding in early life reduces persistently adiposity, with downregulation of genes involved in the adipocyte lipid dorplets growth.

# Perinatal nutrition and adipose tissue programming

Offspring of malnourished mothers:

reduction in sympathetic activity within AT (by alteration  in the hypothalamic control of  sympathetic outflow ?).

loss of insulin sensitivy in AT with increased proinflammatory markers

programmed AT glucocorticoid metabolism

# Hormones and programming mechanisms

## Leptin

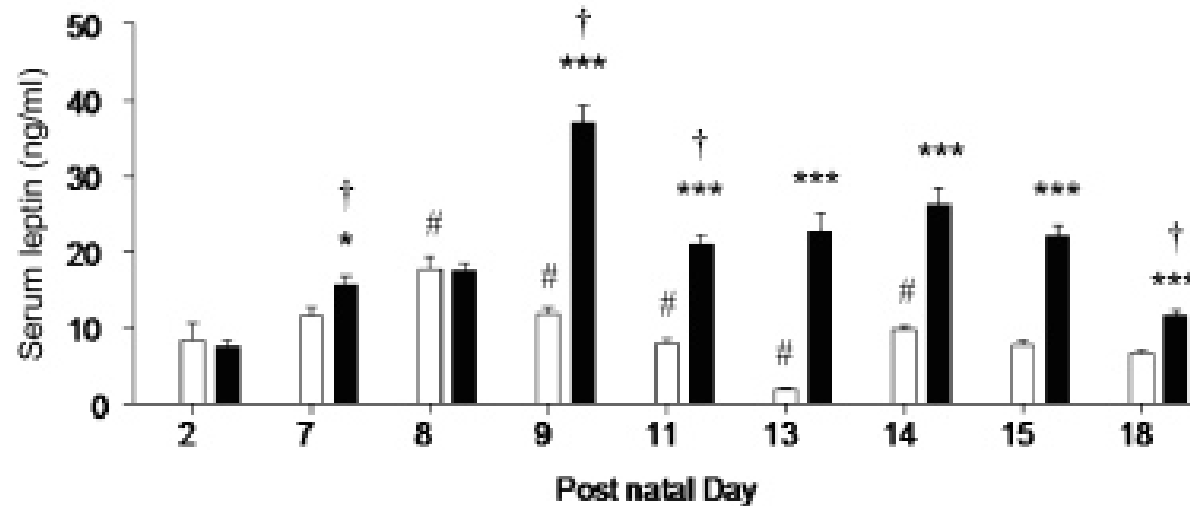
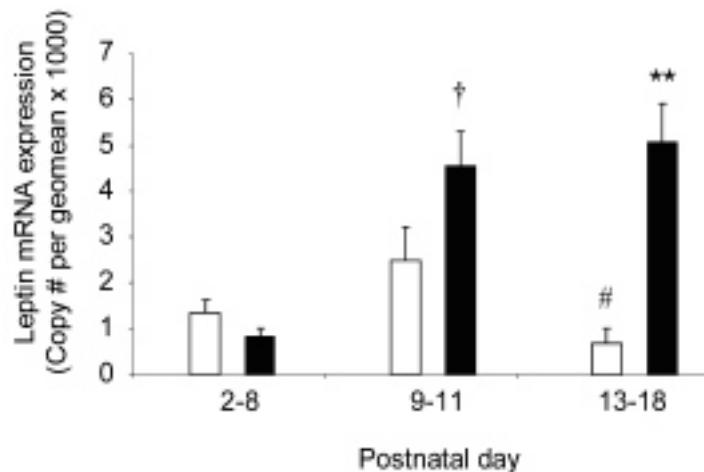
plasticity & hardwiring appetite (simpathetic outflow act.) regulatory circuits
leptin resistance
directly activates adipogenesis (by promoting differentiation preadipocytes)
antilipogenic affects on mature adipocytes

## Insulin

Activates differentiation hypothalamic neural progenitor cells/neurotrophic fact
Activates adipogenesis and lipogenesis
Inhibits lipolysis in mature adipocytes

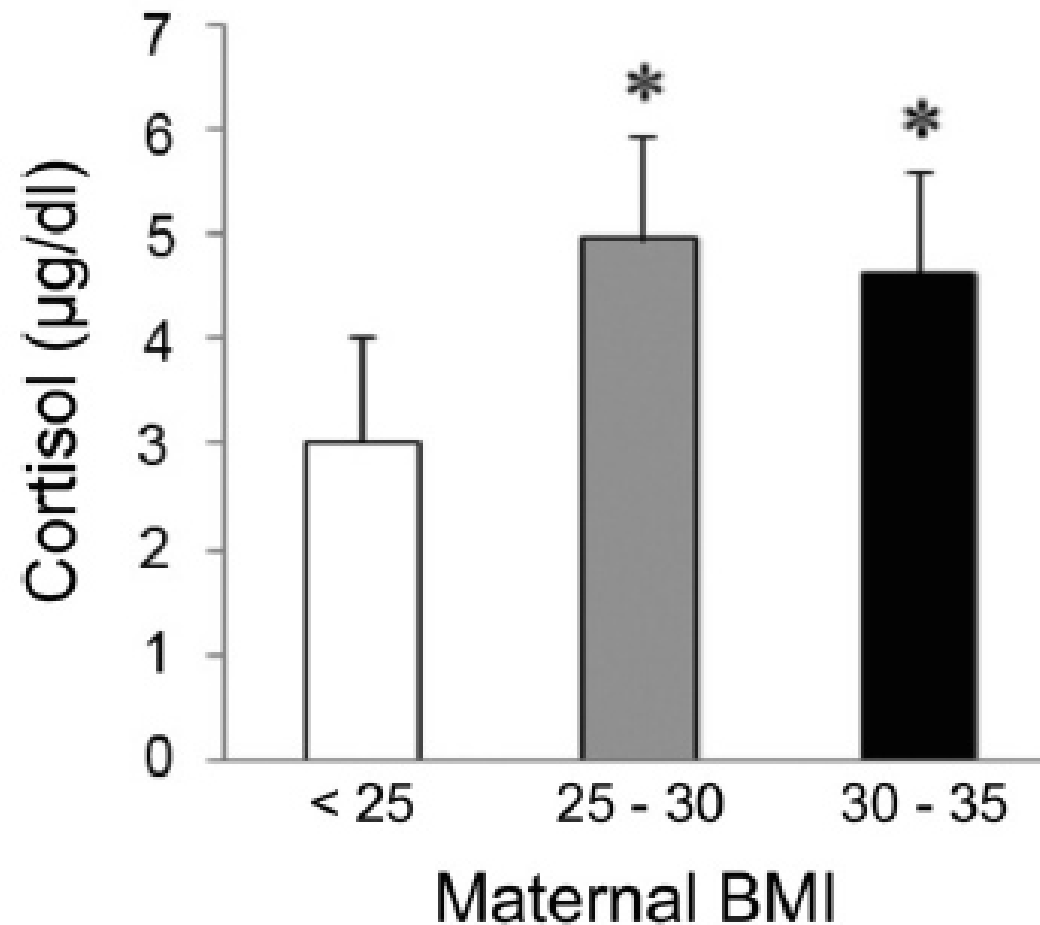
## Glucocorticoids

Elevated perinatal HC levels lead to long-lasting disturbed hypothalamo-pituitary-adrenal axis feedback with permanent hypercorticosteronemia
Induction of proinflammatory genes
Stimulation LPL activity

# Rat serum leptin in offspring of control mothers (open bars) and obese mothers (closed bars)

Adipose leptin mRNA expression in abdominal fat

Fetal hypothalami of obese progeny showed elevated levels of mRNA of leptin and NPY = orexogenic neuropeptides are already upregulated by fetal stage

Kirk SL, *et al.* PlosOne 2009

# Cortisol levels in umbilical cord blood of human babies delivered at term via elective Cesarean section

Carter MF, et al. Reprod Sci 2011

# DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis

Two single nucleotide polymorphisms—rs8102595 and rs3826795—had independent associations with methylation at cg22891070 in all cohorts. However, these single nucleotide polymorphisms were not significantly associated with BMI.

| | Adipose tissue (n=635) | | Skin (n=395) | |
|---|---|---|---|---|
| | p value | Percentage change in BMI* | p value | Percentage change in BMI* |
| cg22891070 | $1.72\times10^{-5}$ | 6·2 (3·4 to 9·0) | 0·882 | –0·25 (–3·6 to 3·0) |
| cg27146050 | $9.27\times10^{-7}$ | 11·9 (7·2 to 16·7) | 0·011 | –7·0 (–12·4 to –1·7) |
| cg16672562 | $5.01\times10^{-6}$ | 7·9 (4·5 to 11·2) | 0·862 | –0·36 (–4·3 to 3·5) |

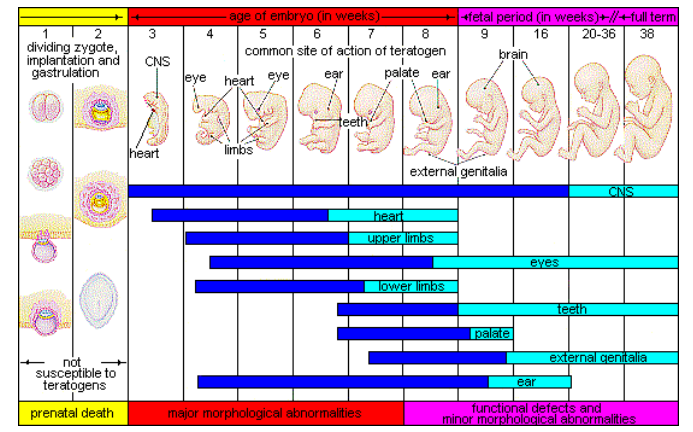
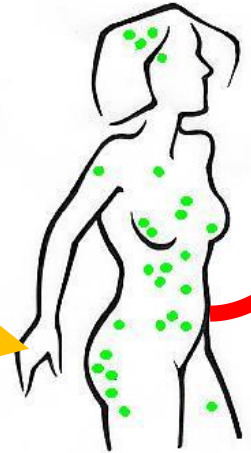
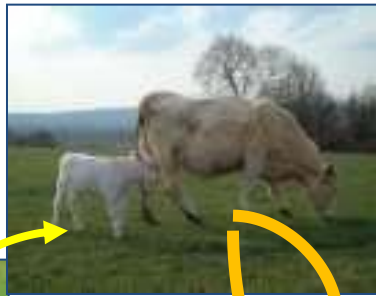
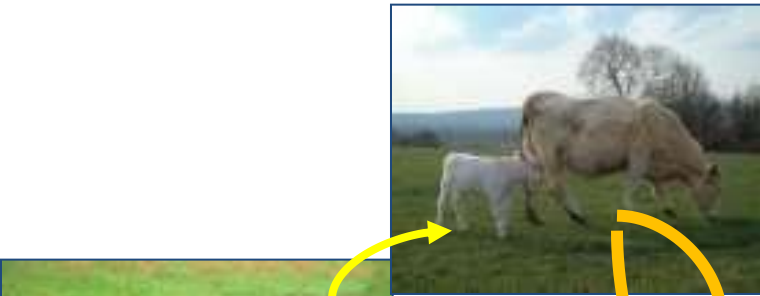
Data in parentheses are 95% CIs. BMI=body-mass index. *The β coefficients from the association analysis have been converted into percentage change in BMI for every 0·1 unit increase in methylation β value.

***Table 3*: Association between BMI and methylation at sites in *HIF3A* in adipose tissue and skin DNA in the MuTHER cohort**

A significant inverse correlation (p=0.005) between methylation at cg22891070 and expression of one **HIF3A (Hypoxia Inducible transcription Factor)** gene-expression probe in adipose tissue.

Increased BMI in adults of European origin is associated with increased methylation at the HIF3A locus in blood cells and in adipose tissue.

Perturbation of HIF3A pathways could have an important role in the response to increased weight in people.

Dick KJ, *et al*. Lancet, 2014

# Rapporto Legambiente
# “Pesticidi nel piatto”

**RESIDUI DI PRODOTTI FITOSANITARI NELL’ORTOFRUTTA**

| | Numero campioni | Senza residui | Totale con residui |
|---|---|---|---|
| ortaggi | 3803 | 73,2 | 26,8 |
| frutta | 4375 | 41,5 | 58,5 |
| insalata | 528 | 64,2 | 35,8 |
| patate | 251 | 68,9 | 31,1 |
| pomodori | 376 | 75,3 | 24,7 |
| mele | 755 | 27,8 | 72,2 |
| pere | 370 | 31,6 | 68,4 |
| pesche | 364 | 46,4 | 53,6 |
| fragole | 396 | 31,3 | 68,7 |
| uva | 232 | 24,1 | 75,9 |
| agrumi | 489 | 40,1 | 59,9 |

*onte: Elaborazioni Legambiente su dati Usl e Assessori regionali della sanità)*

Su 2962 campioni di frutta, 1674 presentano uno o più di un residuo

46% delle mele, 50% delle pere, 41%delle pesche, 44%dell’uva

# PESTICIDI: TOSSICITÀ SINERGICA

efsa European Food Safety Authority

**Table 41.** Sensitivity analysis for use of censored data for deterministic estimation of actual chronic exposure in Dutch children. (note that column II, row %ADI can be compared to Section 4.2, Table 30)

| Residues | RPF (NOAEL) chronic | RPF (NOAEL) adjusted chronic exposures (µg cyproconazole eq./kg bw/day) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | IC (cyproconazole) | I | II | III | IV | V |
| Bitertanol | 2 | 0.0186 | 0.22 | 0.42 | 1.62 | 3.23 |
| Cyproconazole | 1 | 0.0004 | 0.05 | 0.09 | 0.80 | 1.61 |
| Difenoconazole | 2 | 0.0130 | 0.62 | 1.23 | 1.61 | 3.21 |
| Diniconazole | 0.4 | 0.0002 | 0.02 | 0.03 | 0.32 | 0.64 |
| Epoxiconazole | 2.5 | 0.0008 | 0.09 | 0.18 | 2.01 | 4.16 |
| Flusilazole | 4 | 0.0030 | 0.14 | 0.29 | 3.21 | 6.42 |
| Myclobutanil | 0.05 | 0.0012 | 0.01 | 0.02 | 0.04 | 0.09 |
| Propiconazole | 0.6 | 0.0008 | 0.05 | 0.10 | 0.48 | 0.96 |
| Tebuconazole | 0.1 | 0.0024 | 0.03 | 0.08 | 0.08 | 0.17 |
| Triadimefon | 0.1 | 0.0030 | 0.02 | 0.04 | 0.08 | 0.16 |
| Triadimenol | 0.4 | 0.0286 | 0.15 | 0.27 | 0.34 | 0.66 |
| Cumulative | - | 0.072 | 1.40 | 2.74 | 10.61 | 21.32 |
| %ADI (cyproconazole) for common effect (=20 µg/kg bw/day) | - | **0.36** | **7.01** | **13.71** | **53.07** | **106.61** |

I: Residue levels in all samples without detectable residues at 0

II: Residue levels in samples with residues below LOR at ½LOR for commodities with findings but at 0 for commodities without findings

III: Residue levels in samples with residues below LOR at LOR for commodities with findings but at 0 for commodities without findings

IV: Residue levels in all samples without detectable residues at ½LOR

V: Residue levels in all samples without detectable residues at LOR

ADI: acceptable daily intake (assunzione giornaliera accettabile)
RPF: relative potency factor (fattore di potenza relativa)
NOAEL: no observer adverse effect level (livello senza effetti negativi osservati)
IC: index compound (composto di riferimento)
LOR: limit of reporting (limite di segnalalzione)

n=5

n=201

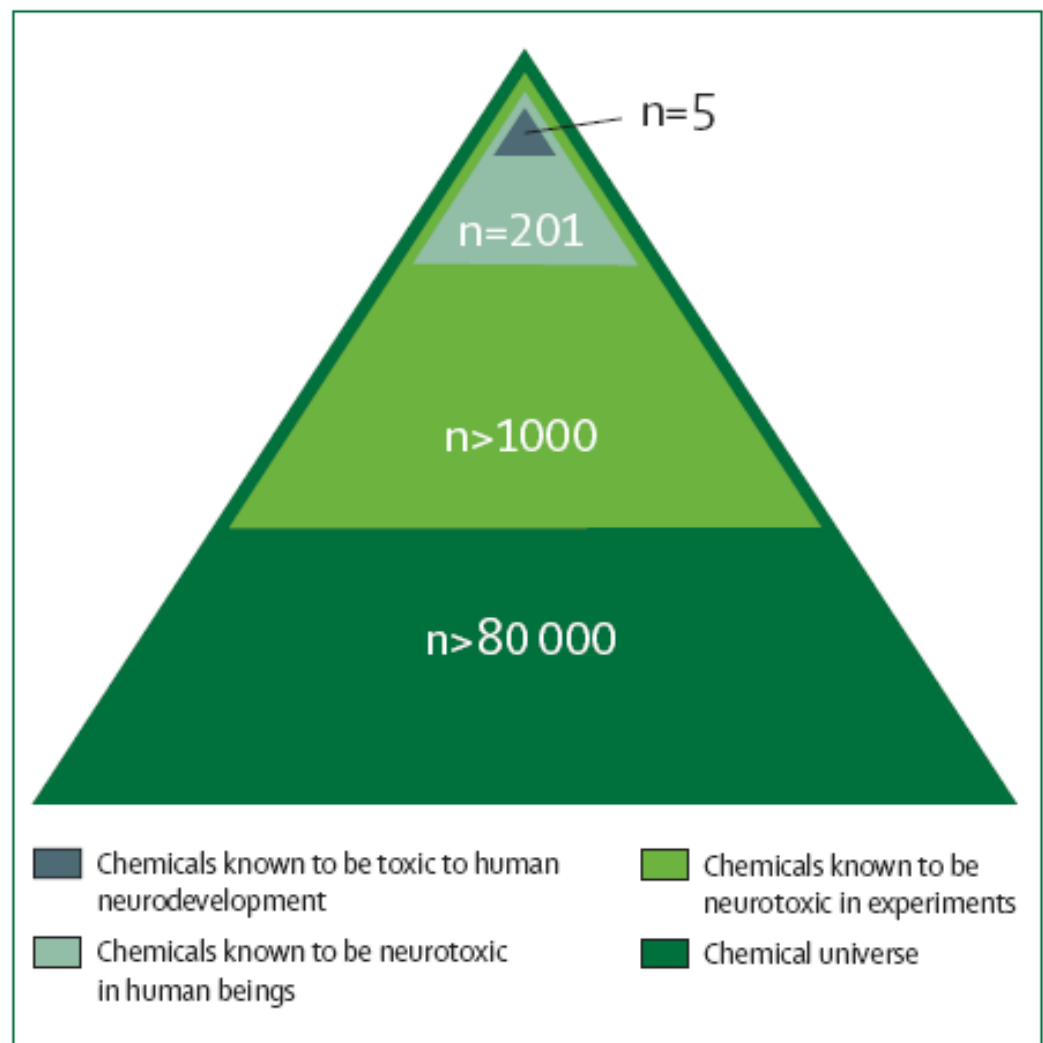
n>1000

n>80 000

Chemicals known to be toxic to human neurodevelopment

Chemicals known to be neurotoxic in human beings

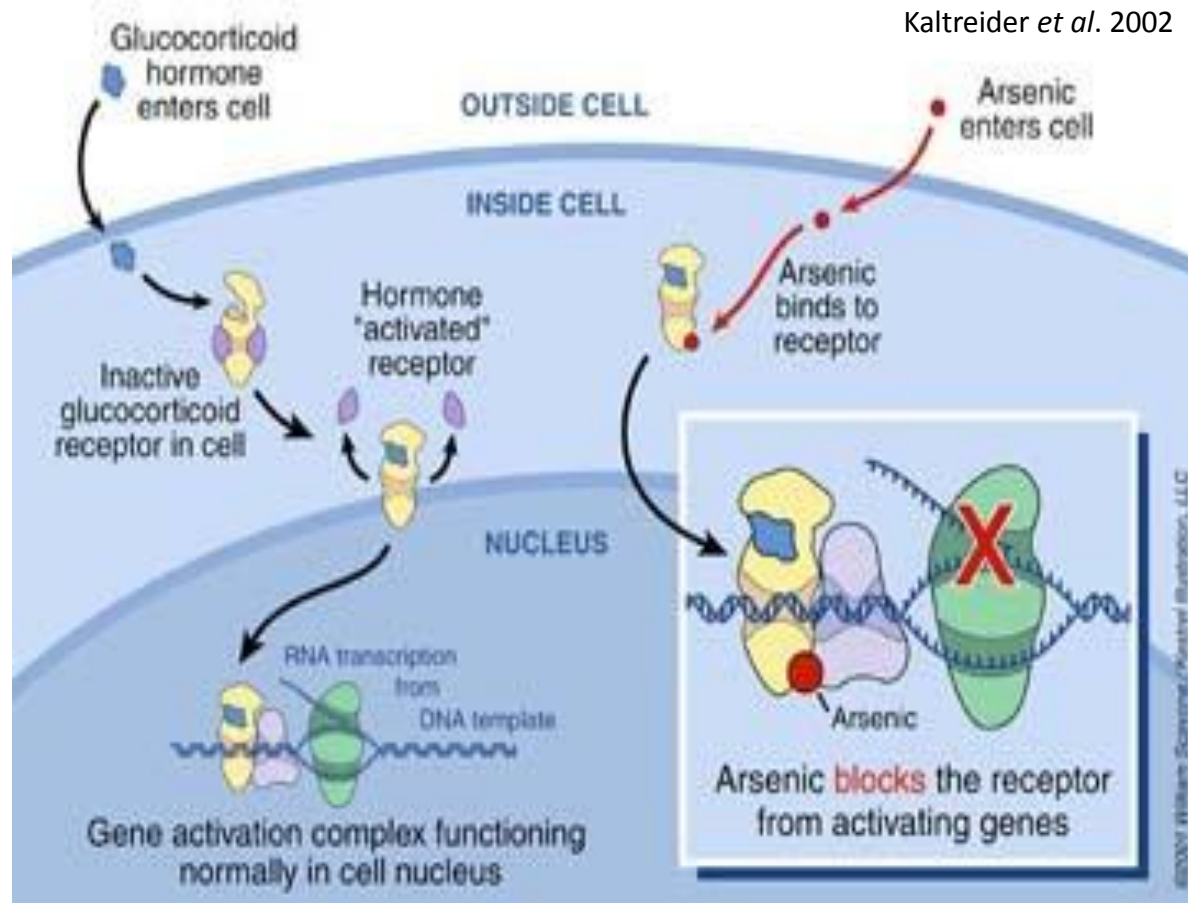
Chemicals known to be neurotoxic in experiments

Chemical universe

**Exposure to these chemicals during early fetal development can cause brain injury at doses much lower than those affecting adult brain functions Another 200 chemicals are known to cause clinical neurotoxic effects in adults… The toxic effects of much more chemicals in the developing human brain  are not known and they are not regulated to protect children**

At high levels… arsenic kills people

At moderately low levels… it causes a range of diseases

At truly low levels … it interferes with gene activation

Kaltreider *et al*. 2002

Many substances (*Dioxins, Heavy Metals, Polycyclic aromatic Hydrocarbons)* are dangerous for humans health at very low-every day-doses (which are very Difficult to be assessed by the ordinary toxicological studies)

## CHEMICAL FALL OUT

## The gift our mothers never wanted to give us:

**ENDOCRINE DISRUPTORS**
**dioxin-like moleculles**

**HEAVY METALS**

**ULTRAFINE PARTICLES**

http://www.ewg.org/reports/generations/

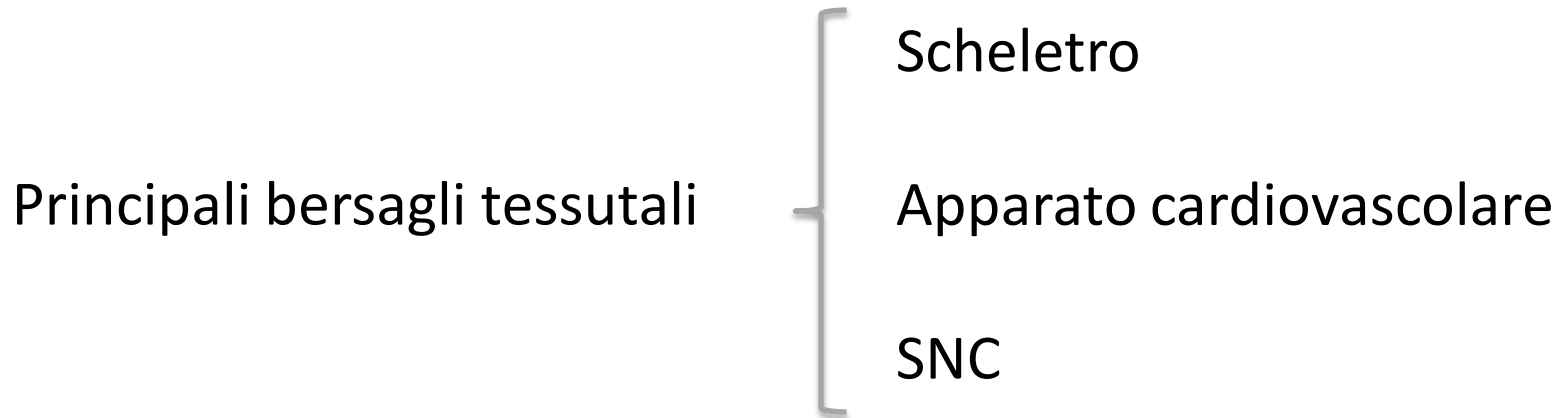
# Interferenti endocrini

| | |
|---|---|
| POPs: contaminanti organici persistenti | PCBs = policlorobifenili<br>PBDE = polibromodifenil eteri<br>Diossine<br>Pesticidi organoclorurati (DDT e metaboliti)<br>Pesticidi/biocidi<br>Sostanze di uso industriale = ftalati, bisfenolo A |
| Metalli | Composti dell’arsenico<br>Piombo<br>Cadmio |
| Fitoestrogeni | Isoflavoni (daizeina, genisteina) |

# Interferenti endocrini
## Endocrine Disrupting Compounds (EDC)

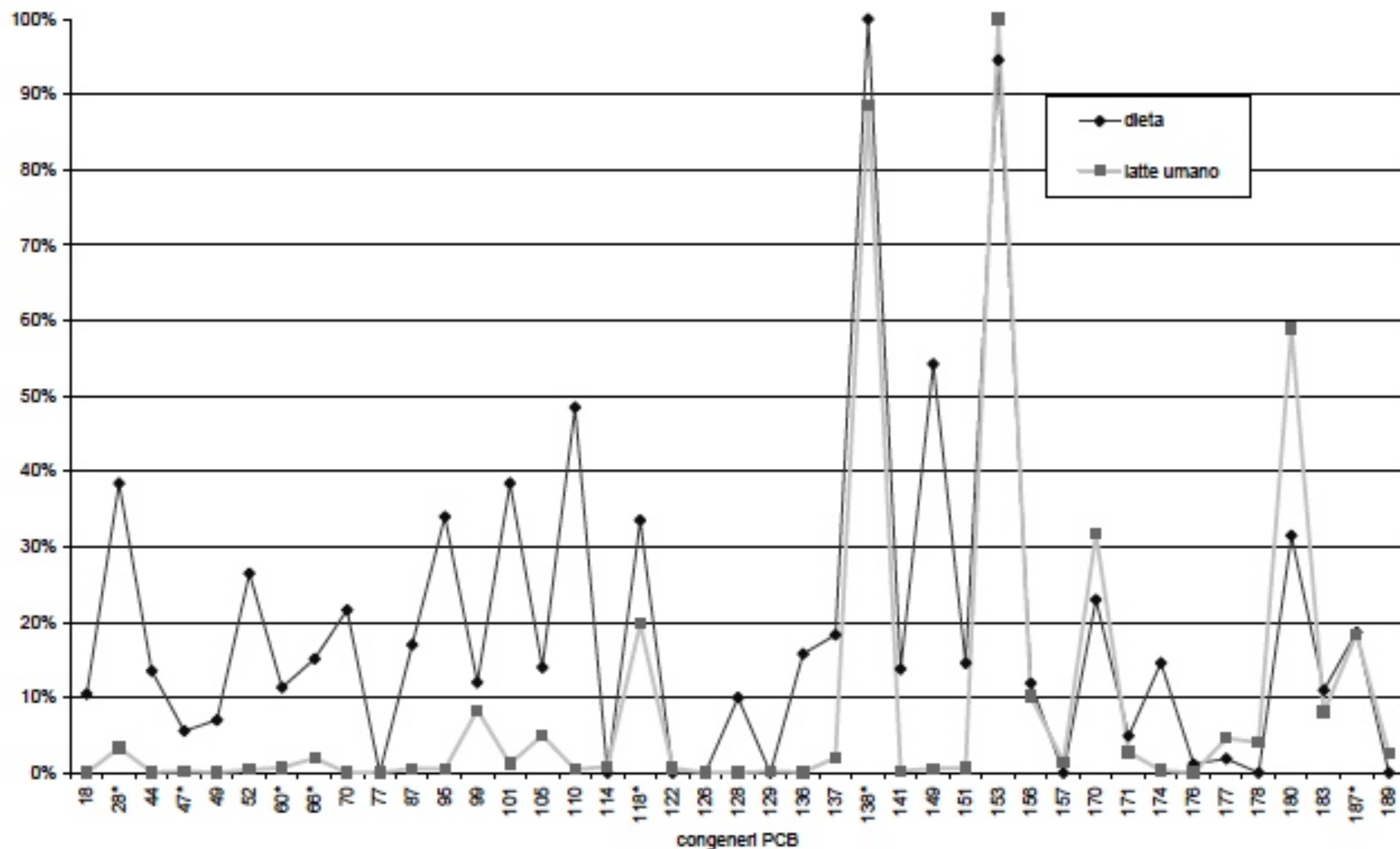
Eterogeneo gruppo di sostanze esogene caratterizzate dalla capacità di interferire con il funzionamento del sistema endocrino, causando effetti dannosi su un organismo o sulla sua progenie

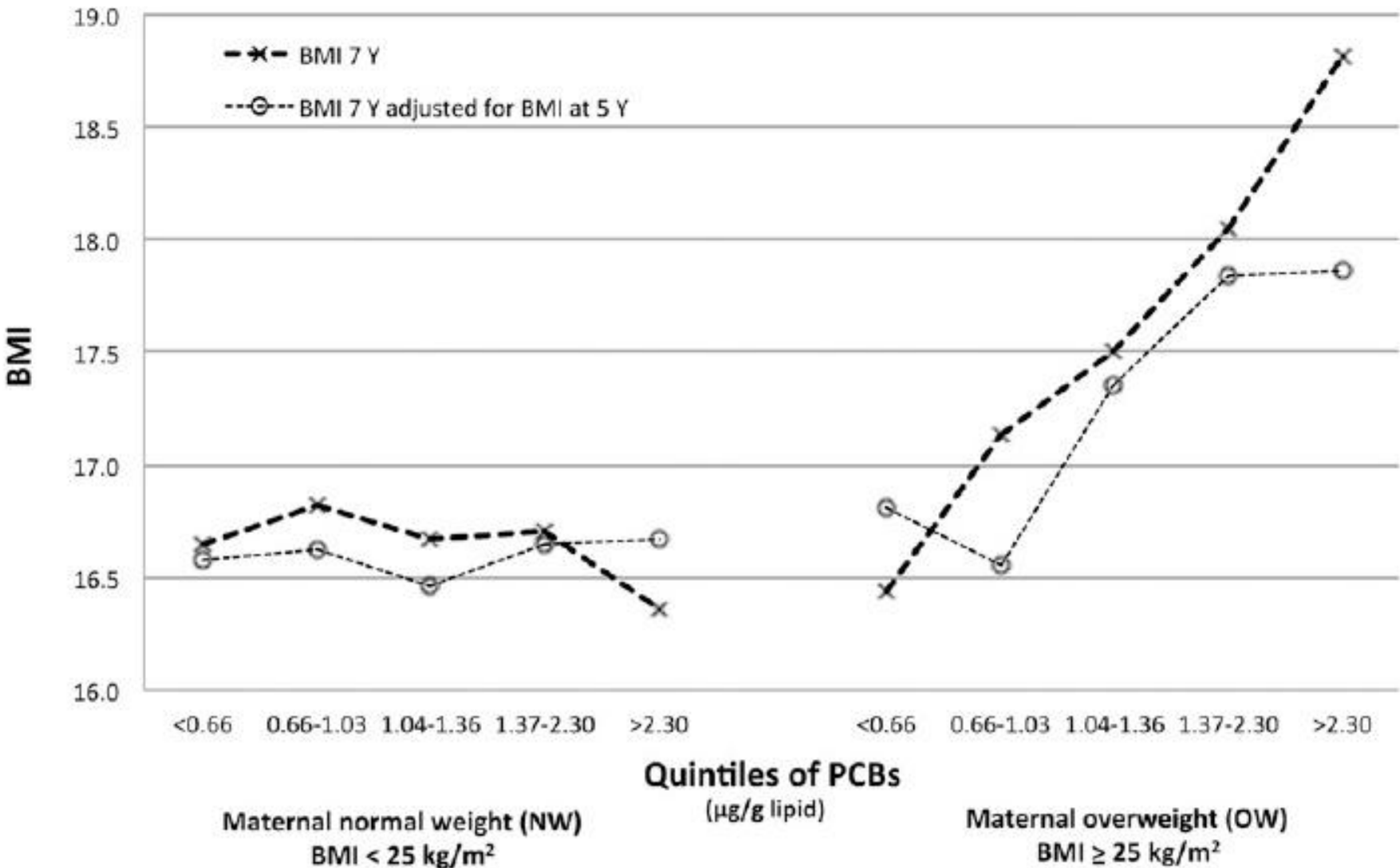
Principali bersagli tessutali:

- Scheletro
- Apparato cardiovascolare
- SNC

m.d.a. :

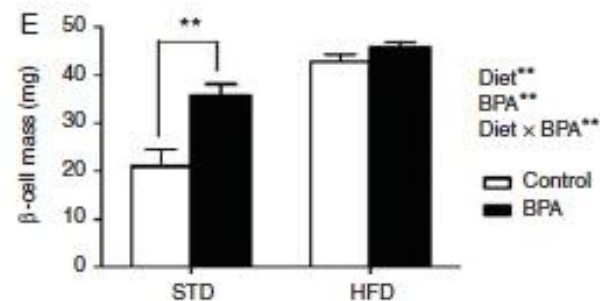
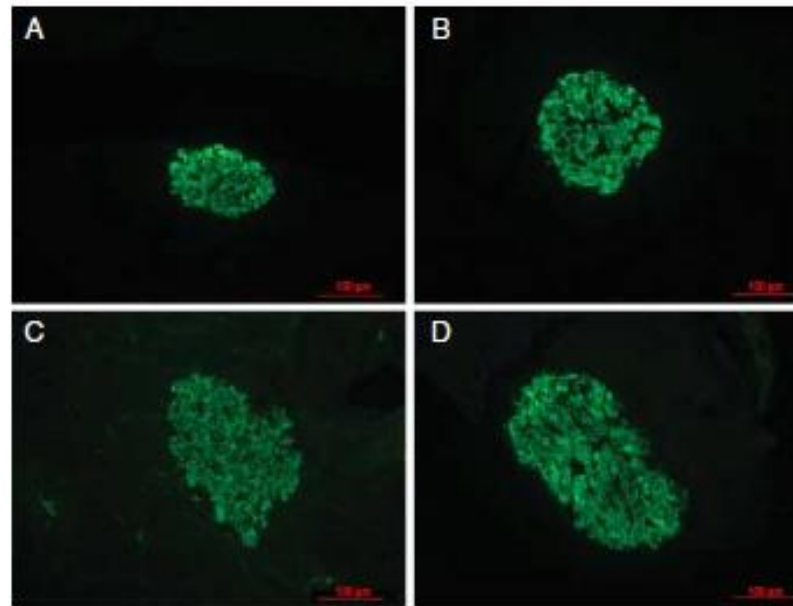
- competizione con il legame per il recettore
- sintesi, trasporto, legame con proteine specifiche

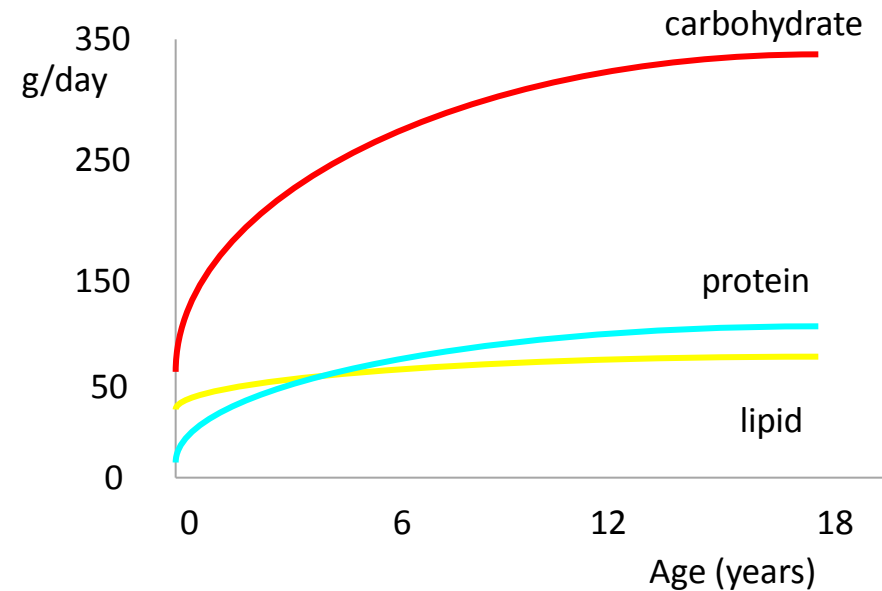
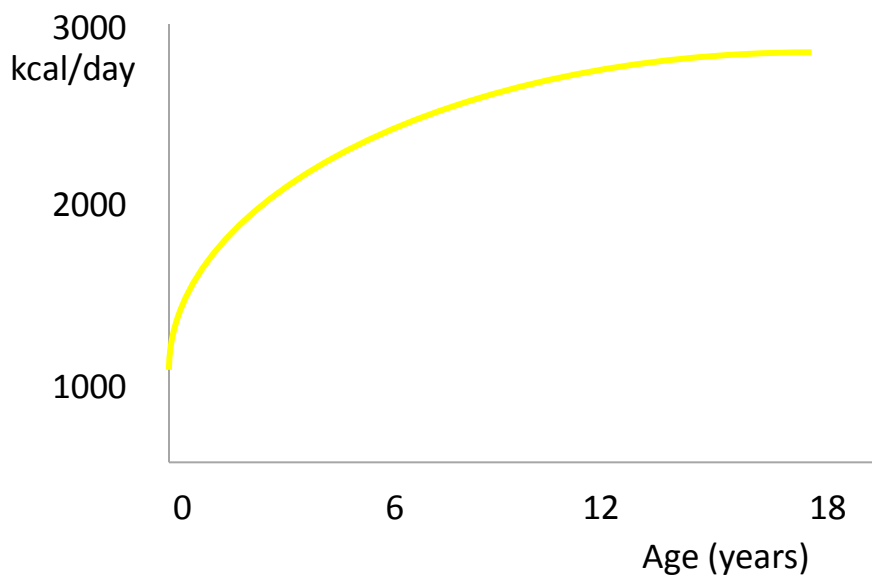
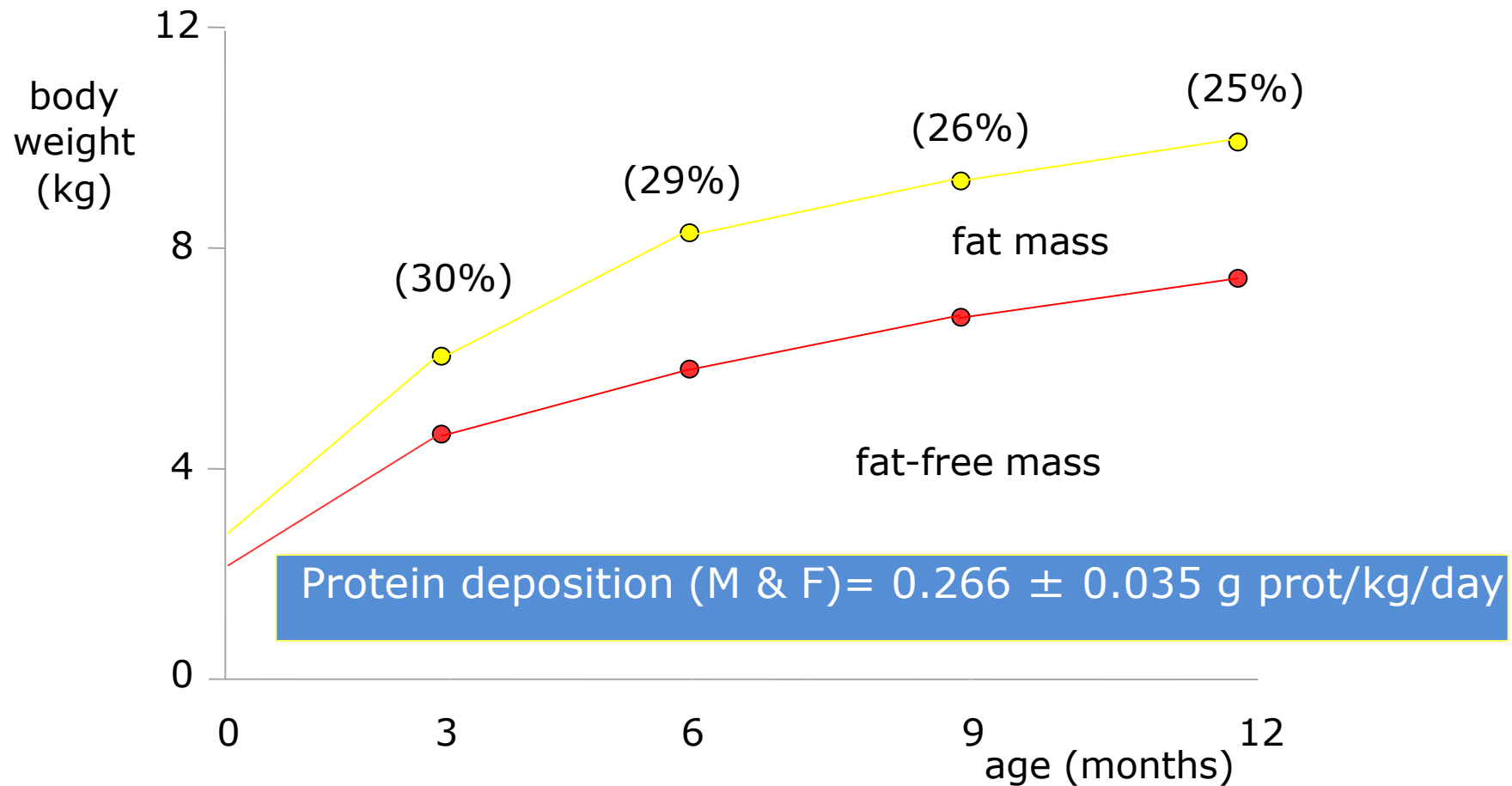
# Confronto dei profili di contaminazione da PCB tra dieta e un pool di latte materno

Istituto Superiore di Sanità

# Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 & 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands

Tang-Peronard JL, *et al.* Am J Clin Nutr 2014;99:5-13

# High-fat diet aggravates glucose homeostasis disorder caused by chronic exposure to bisphenol A

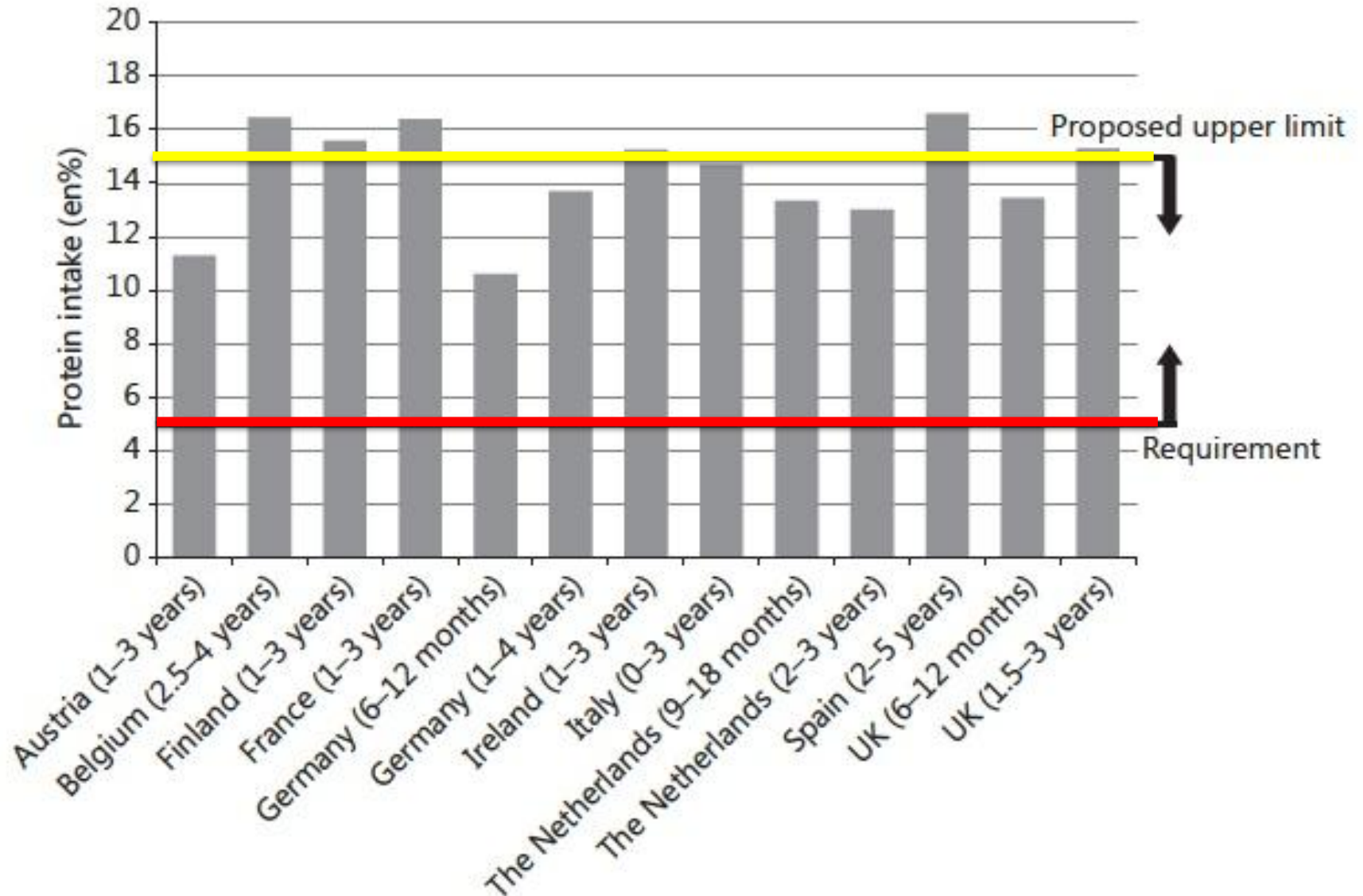
Beta cells volume

Ding S, *et al.* J Endocrinol 2014;221: 167–179

# energy and nutrient requirements

nutrients

# Growth, fat mass and fat-free mass changes in infancy

The growth of protein mass is estimated from the measurement of K mass.

The K/N = 2.15 and it does not change with growth.

# Protein intake

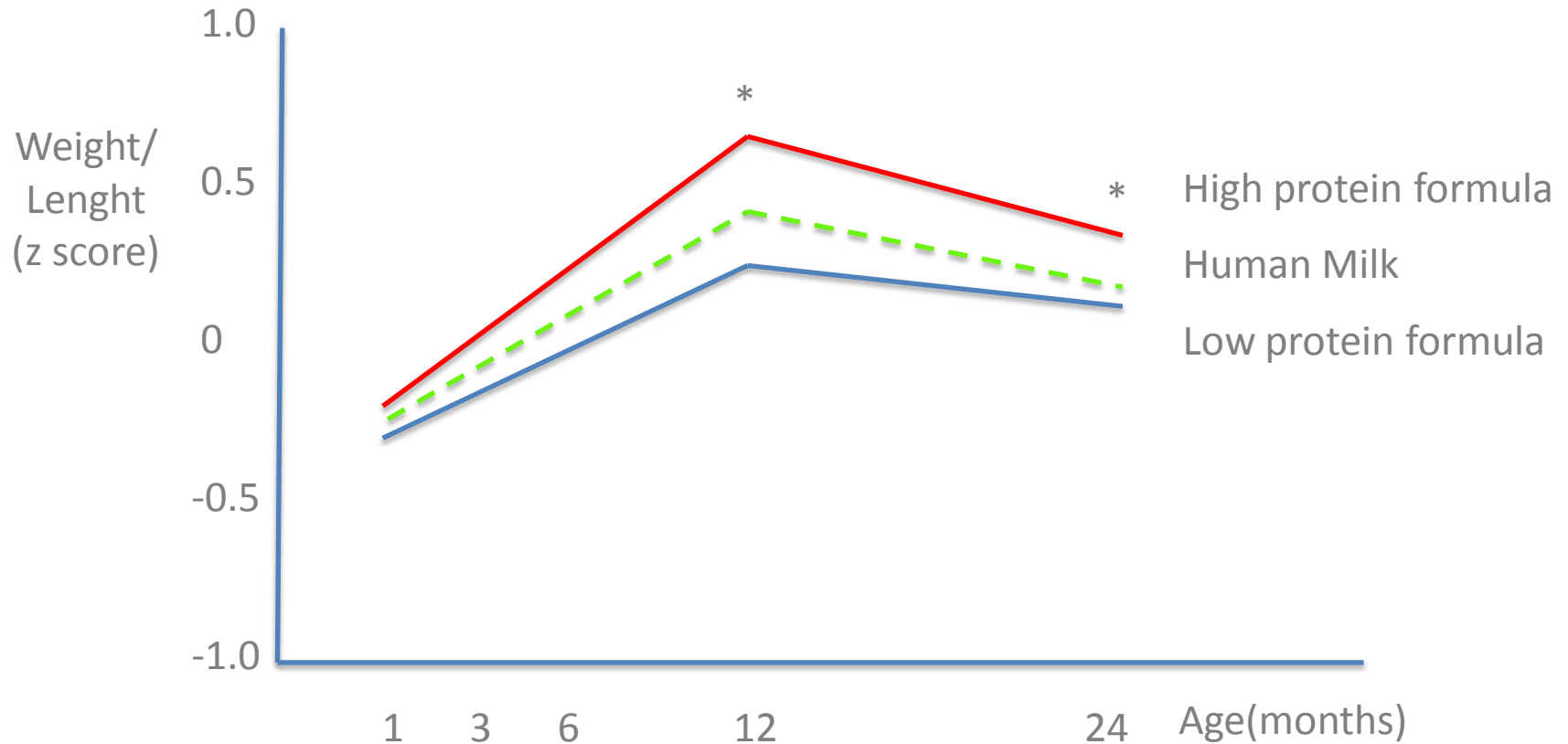
Alles MS, *et al.* Ann Nutr Metab 2014;64:284–293

# Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age

| Physical characteristics | Protein intake at ages 6 and 12 mo | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Low-low | Low-high | High-low | High-high |
| Body fat (%) | 16.4 | 17.3 | 16.4 | 17.2 |
| Overfatness (%) | 10.3 | 14.0 | 16.3 | 18.6 |
| At risk of overfatness (%) | 12.1 | 25.6 | 18.6 | 23.7 |

Gunther ALB, *et al.* Am J Clin Nutr 2007;85:1626

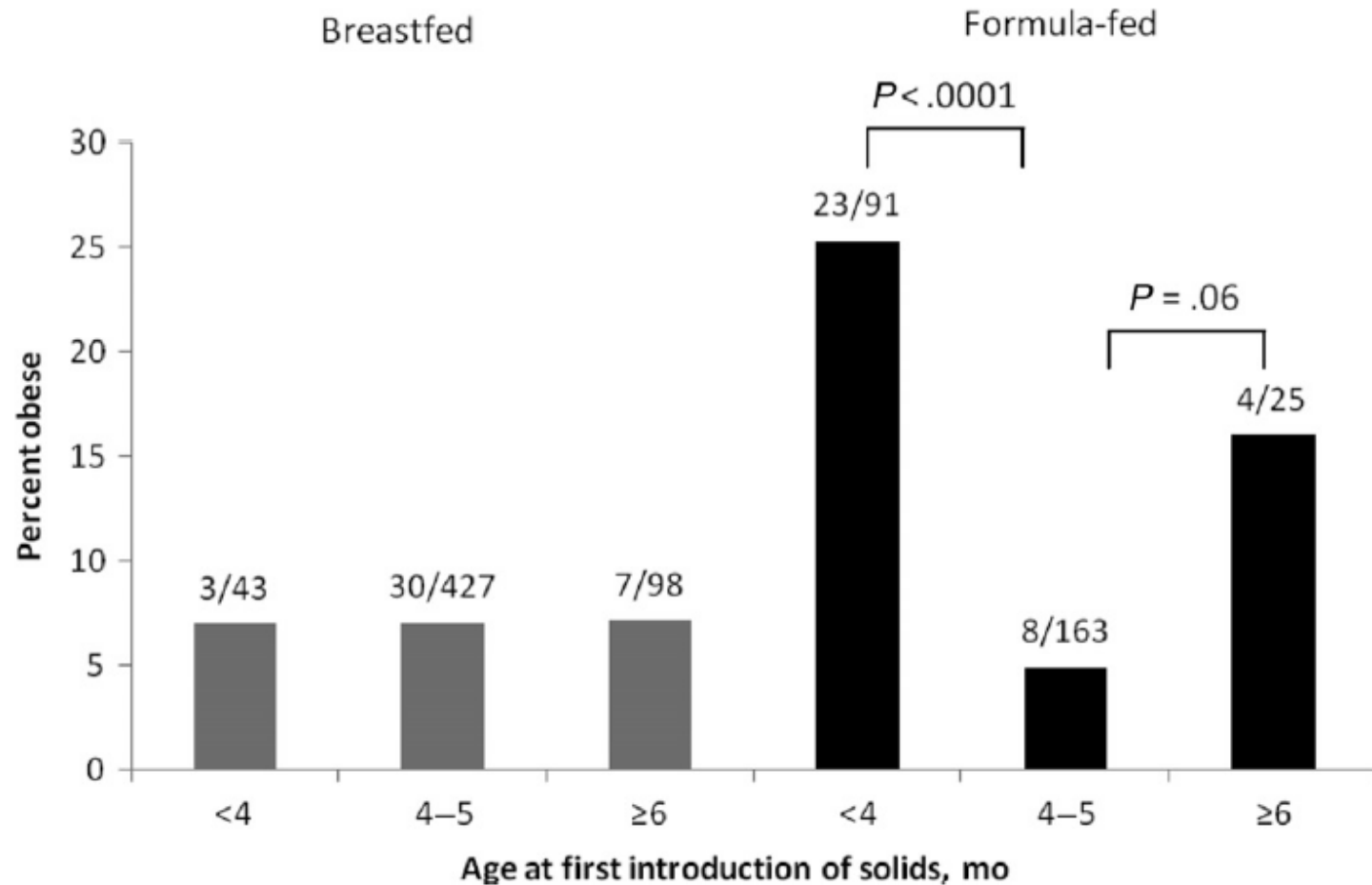
Socha P, et al. Am J Clin Nutr. 2011;94(6 Suppl):1776S-1784S

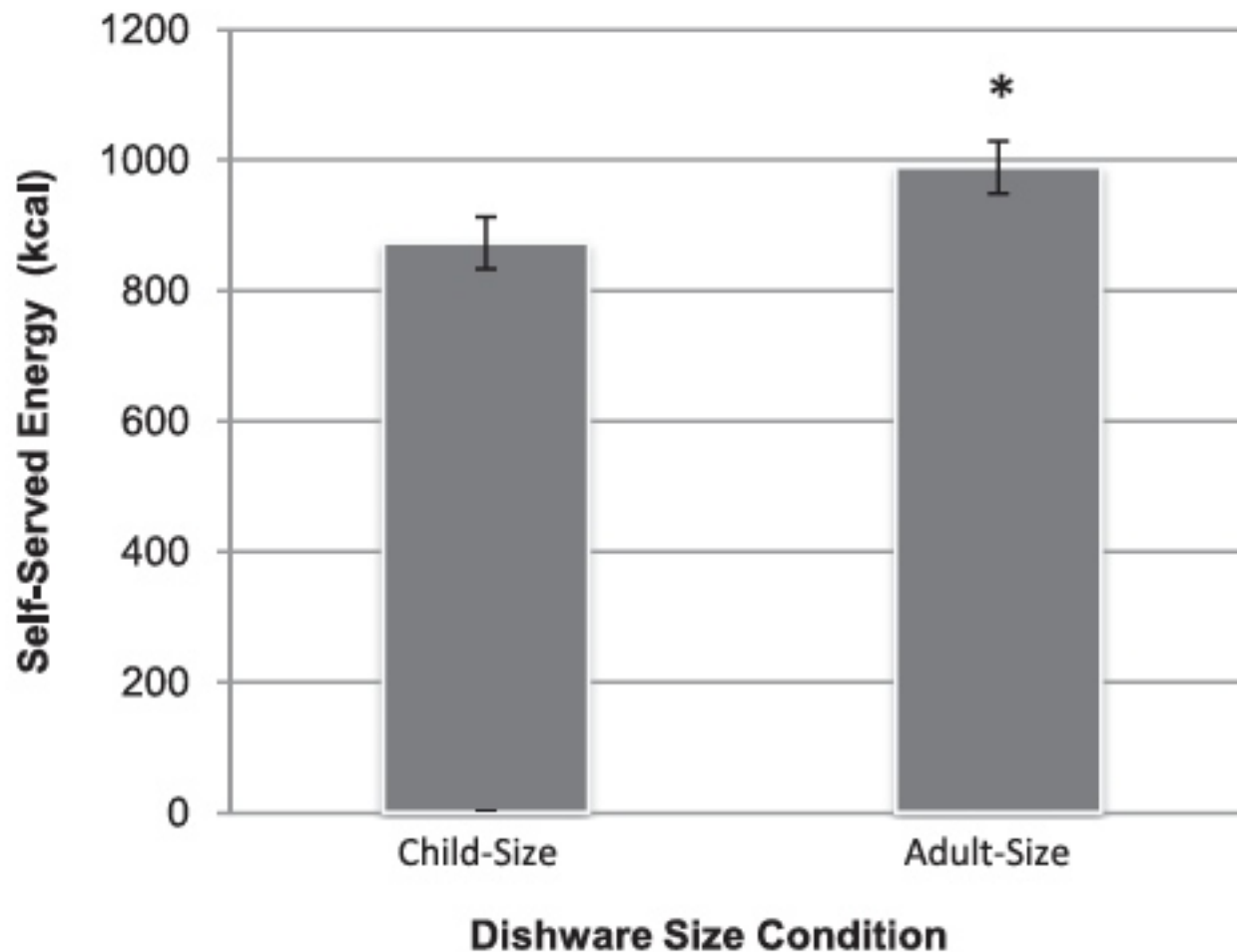
# Formula protein content and weight gain
# A randomized clinical trial

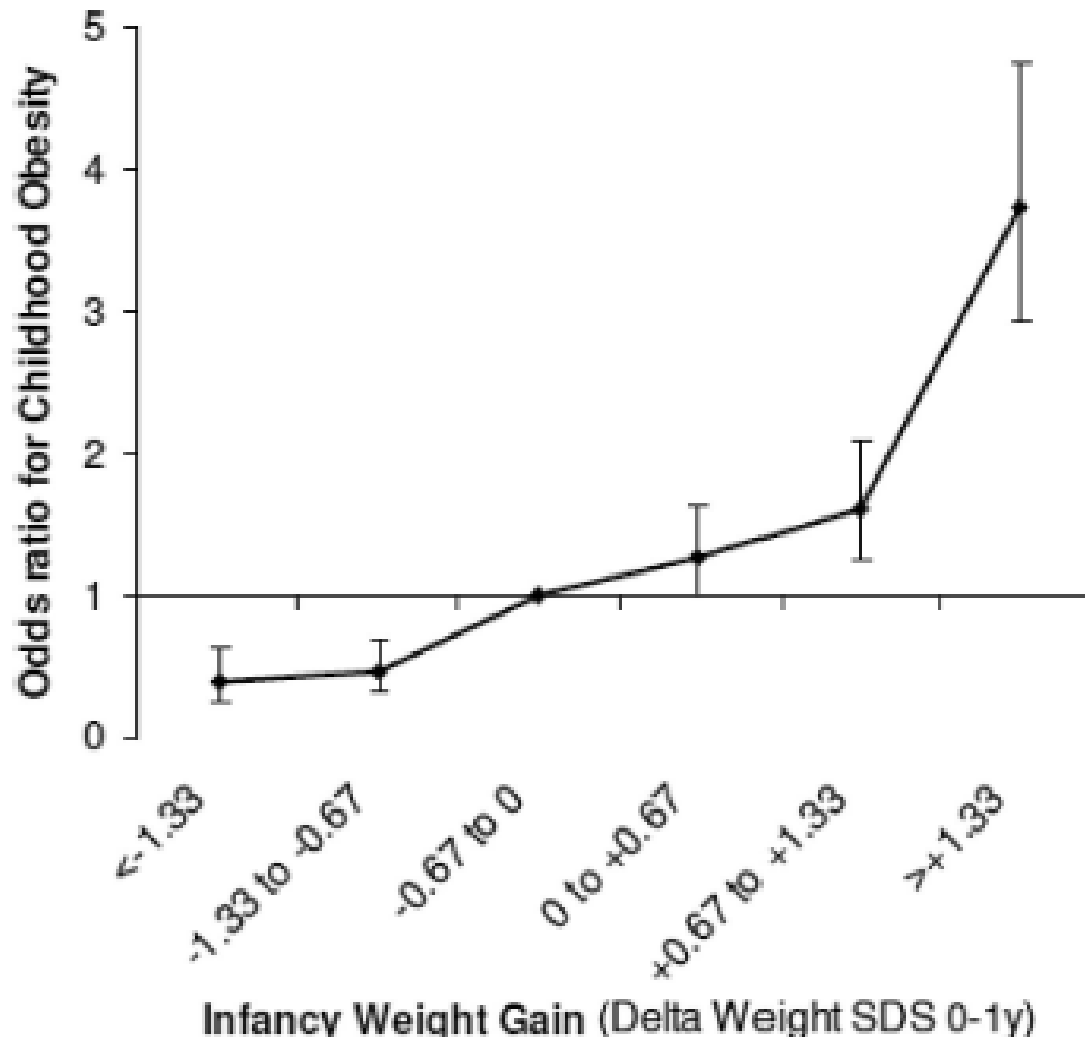
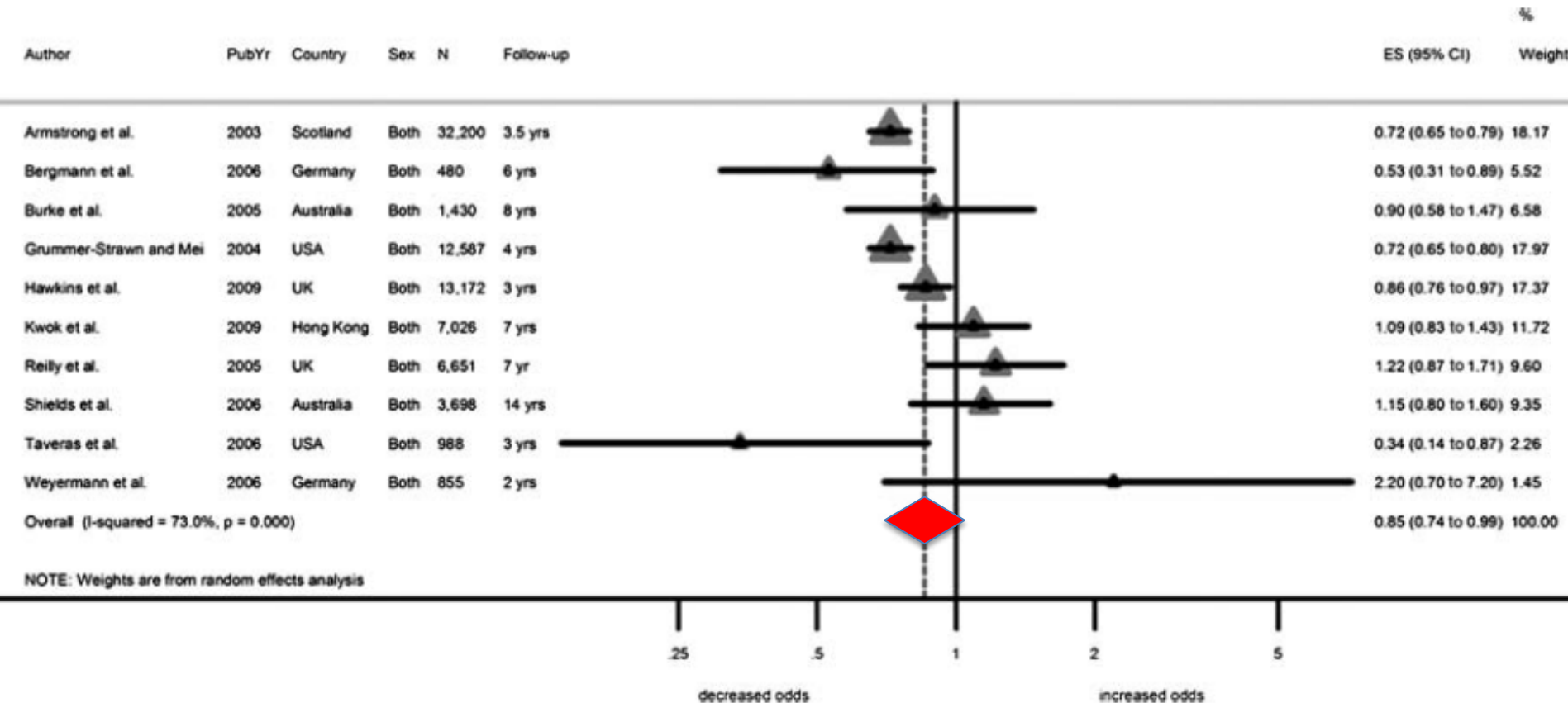
Socha P, et al. Am J Clin Nutr. 2011;94(6 Suppl):1776S-1784S

# Contenuto proteico nel latte

| | **Proteine** (% energia totale) |
|---|---|
| Latte umano | 5 |
| formula | 7-9 |
| Latte vaccino intero | 20 |
| Latte vaccino parzialmente scremato | 28 |
| Latte vaccino scremato | 39 |

# Timing of Solid Food Introduction and Risk of Obesity in Preschool-Aged Children

Huh SY, et al. Pediatrics 2011;127:e544

# Plate Size and Children's Appetite: Effects of Larger Dishware on Self-Served Portions and Intake

DiSantis LI, *et al.* Pediatrics 2013

# Odds ratio for childhood obesity by infant weight gain between 0 and 1 year adjusted for sex, age, a weight

Lakshman R, *et al.* Circulation 2012;126:1770-9.

# Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy

Factors with mixed, inconclusive or no association with childhood overweight: breastfeeding duration, maternal marital status, parity, socioeconomic status, maternal age, maternal education, maternal depression, infant ethnicity, delivery type, maternal postpartum weight loss, gestational weight gain and infant temperament.

Weng SF, *et al.* Arch Dis Child 2012;97:1019–1026.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
2013;368:446-54.

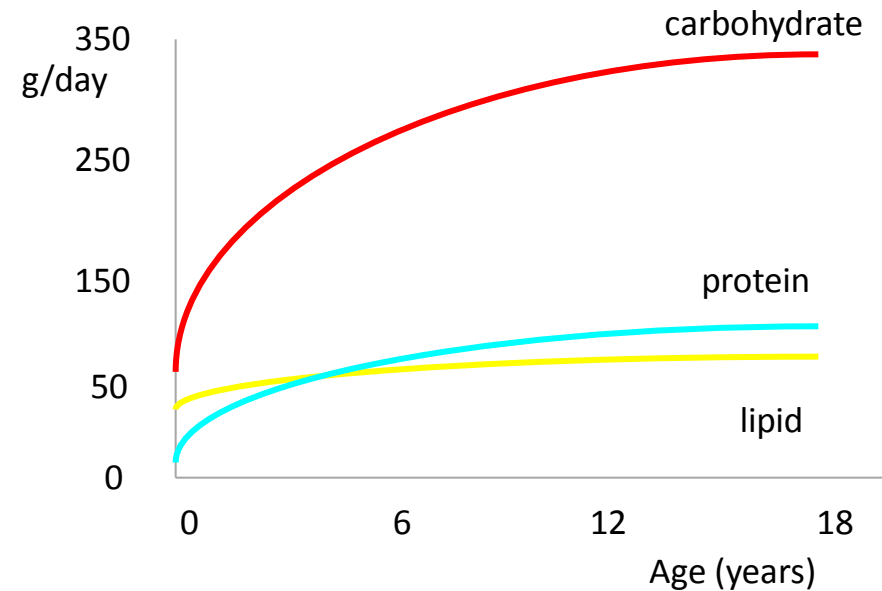
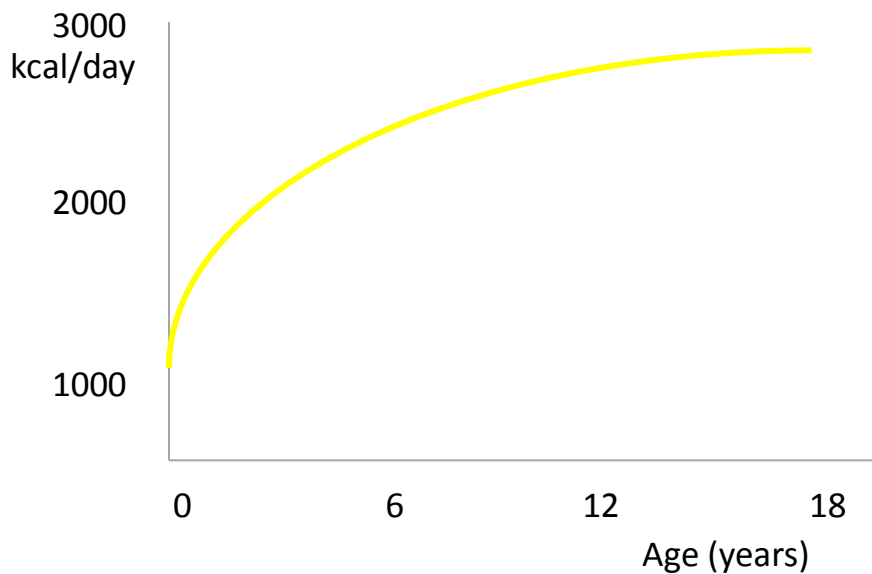
SPECIAL ARTICLE

# Myths, Presumptions, and Facts about Obesity

Krista Casazza, Ph.D., R.D., Kevin R. Fontaine, Ph.D., Arne Astrup, M.D., Ph.D., Leann L. Birch, Ph.D., Andrew W. Brown, Ph.D., Michelle M. Bohan Brown, Ph.D., Nefertiti Durant, M.D., M.P.H., Gareth Dutton, Ph.D., E. Michael Foster, Ph.D., Steven B. Heymsfield, M.D., Kerry McIver, M.S., Tapan Mehta, M.S., Nir Menachemi, Ph.D., P.K. Newby, Sc.D., M.P.H., Russell Pate, Ph.D., Barbara J. Rolls, Ph.D., Bisakha Sen, Ph.D., Daniel L. Smith, Jr., Ph.D., Diana M. Thomas, Ph.D., and David B. Allison, Ph.D.

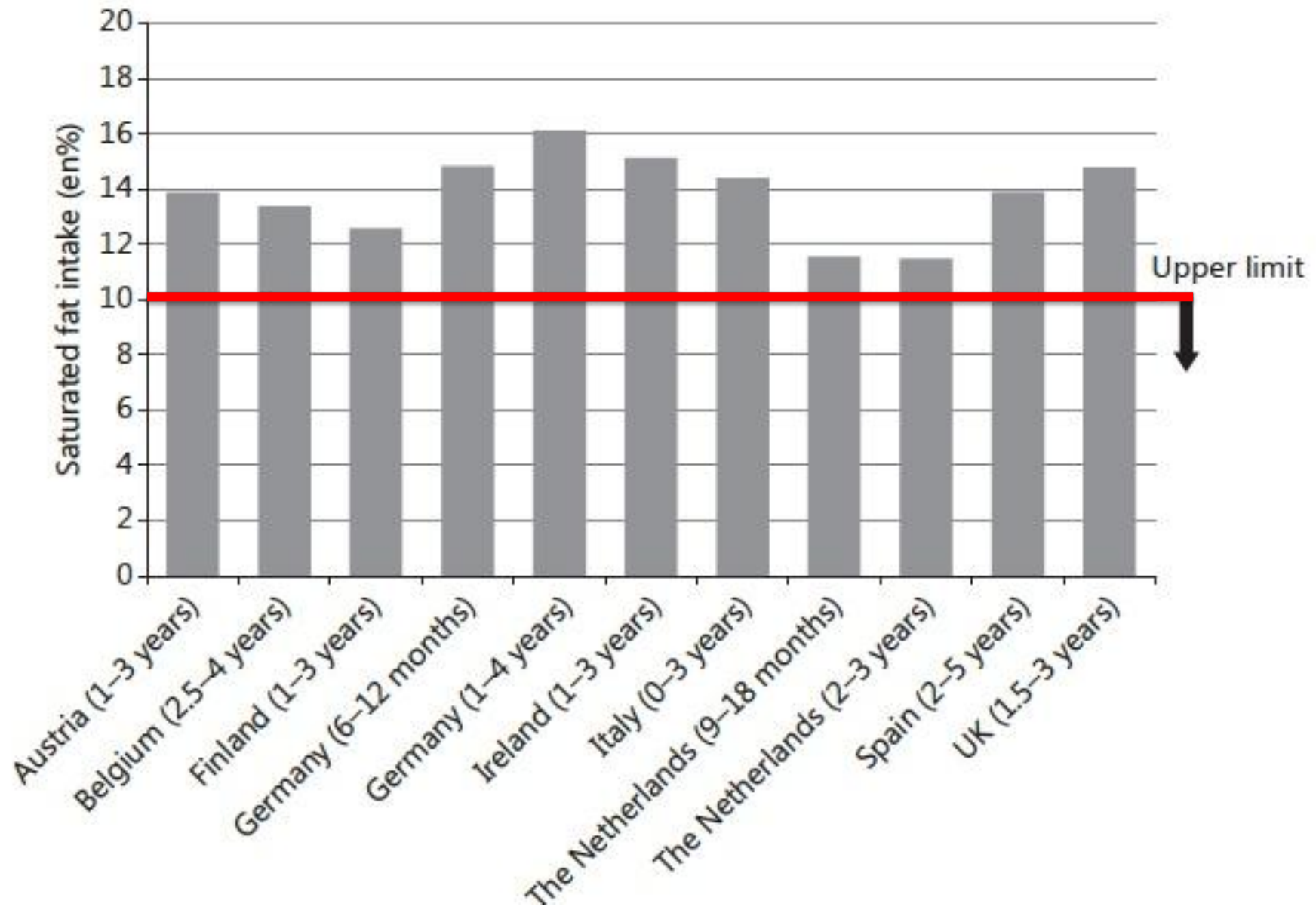
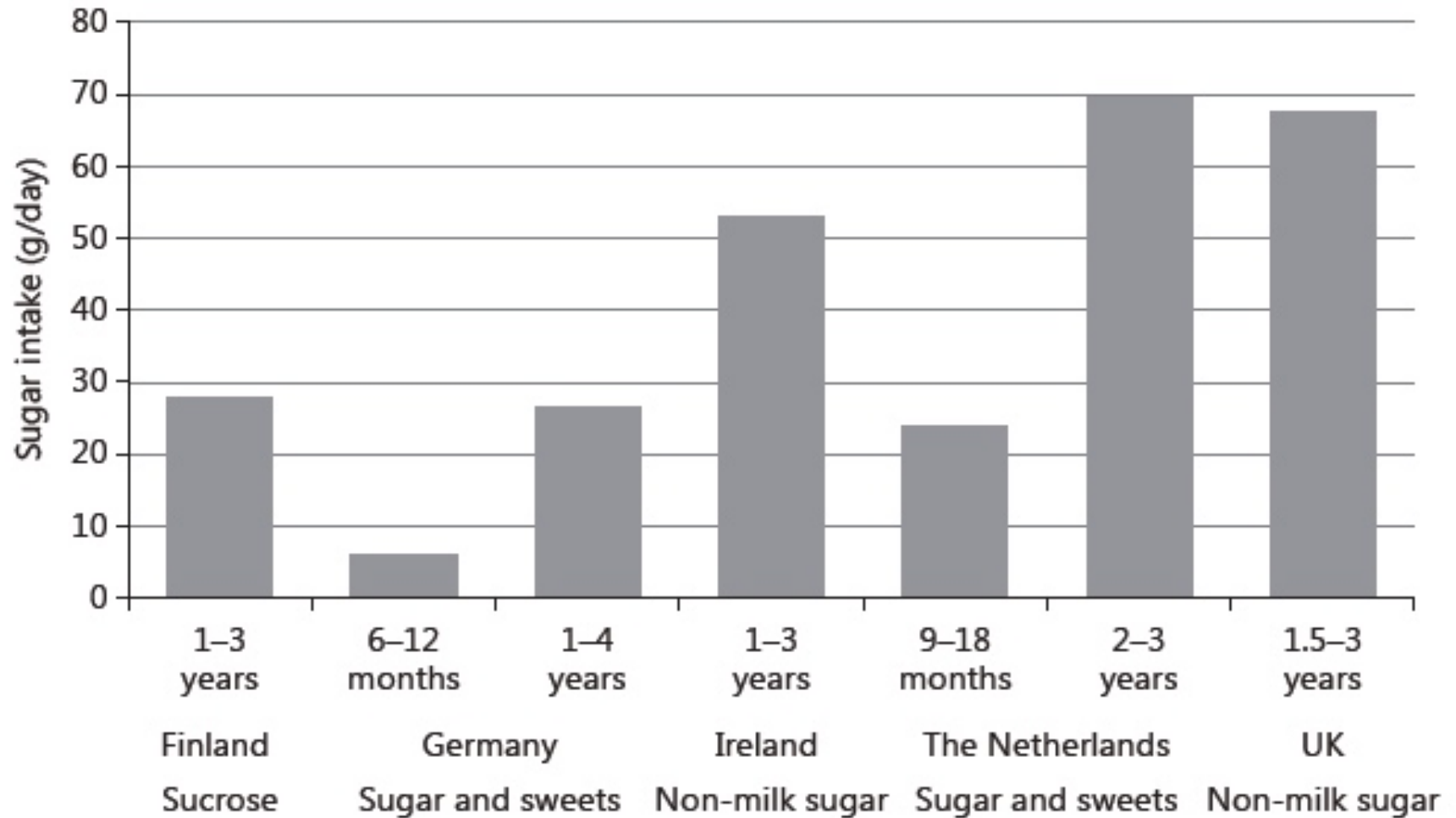
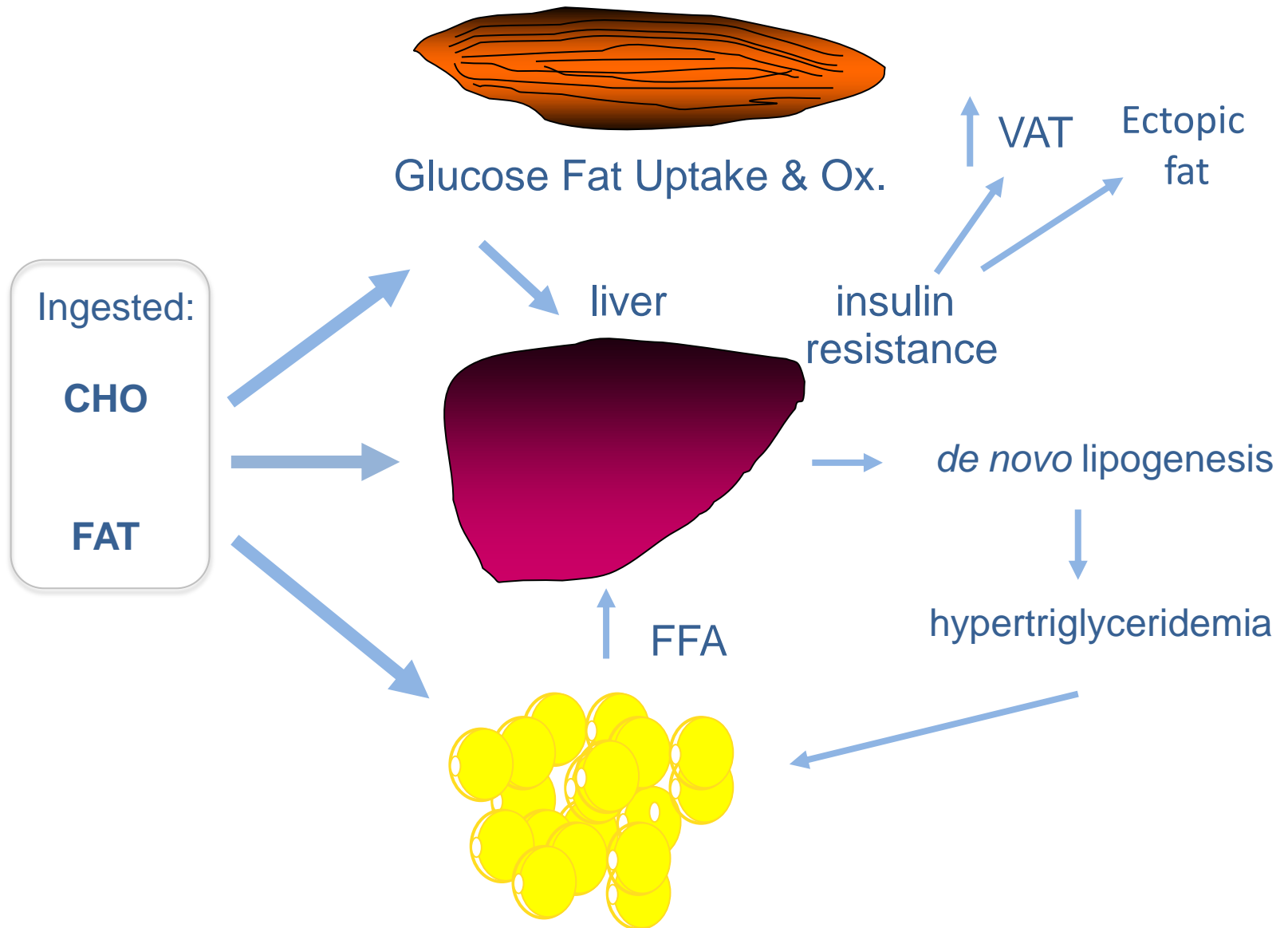
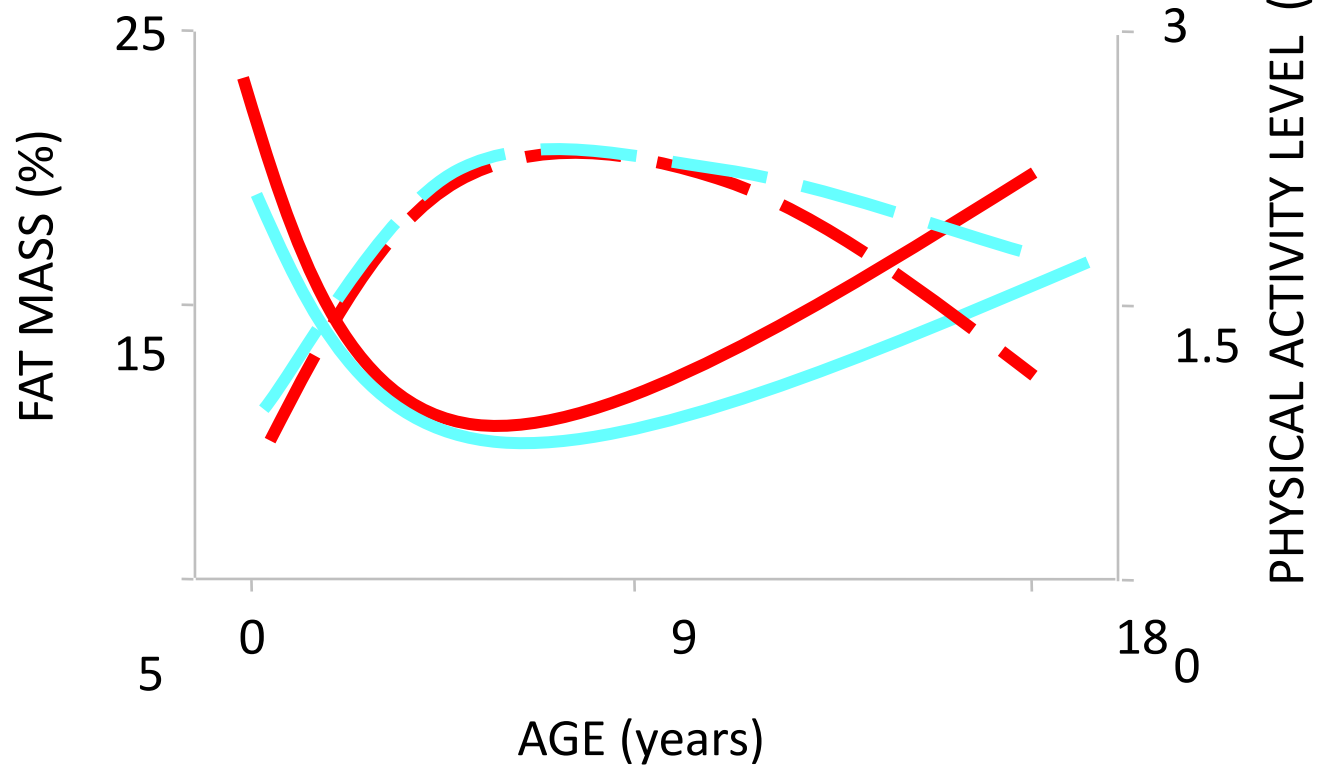
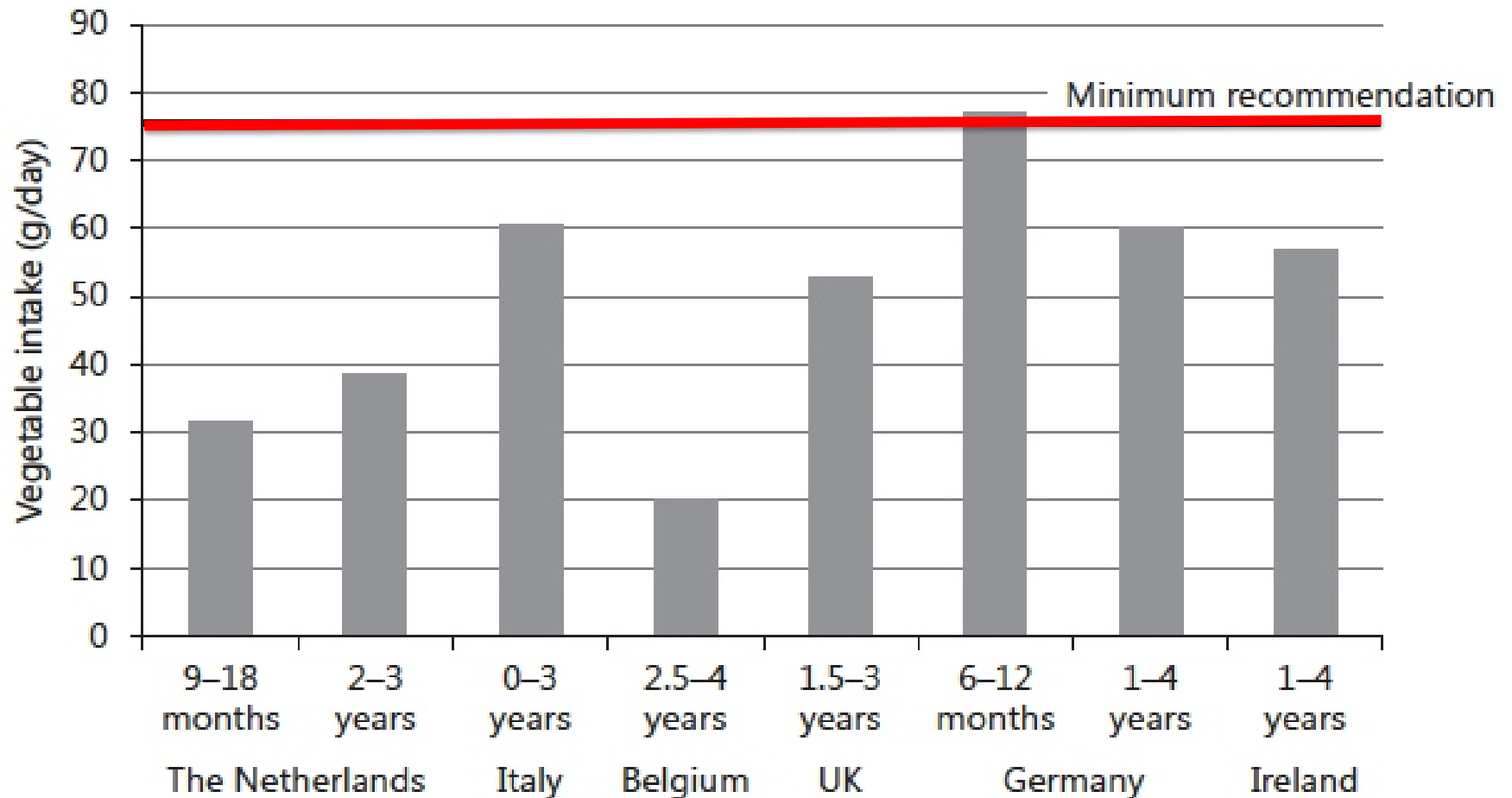
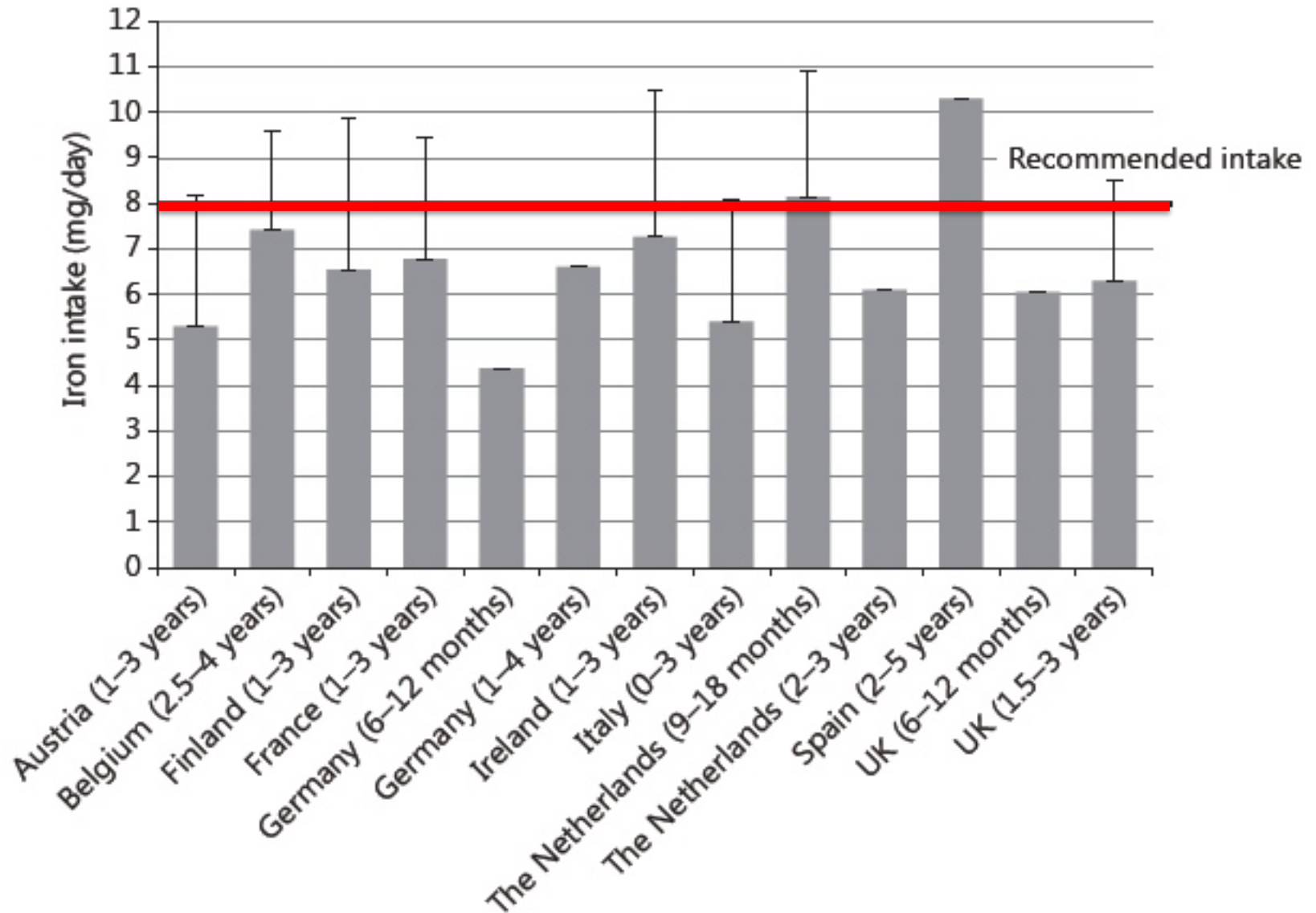
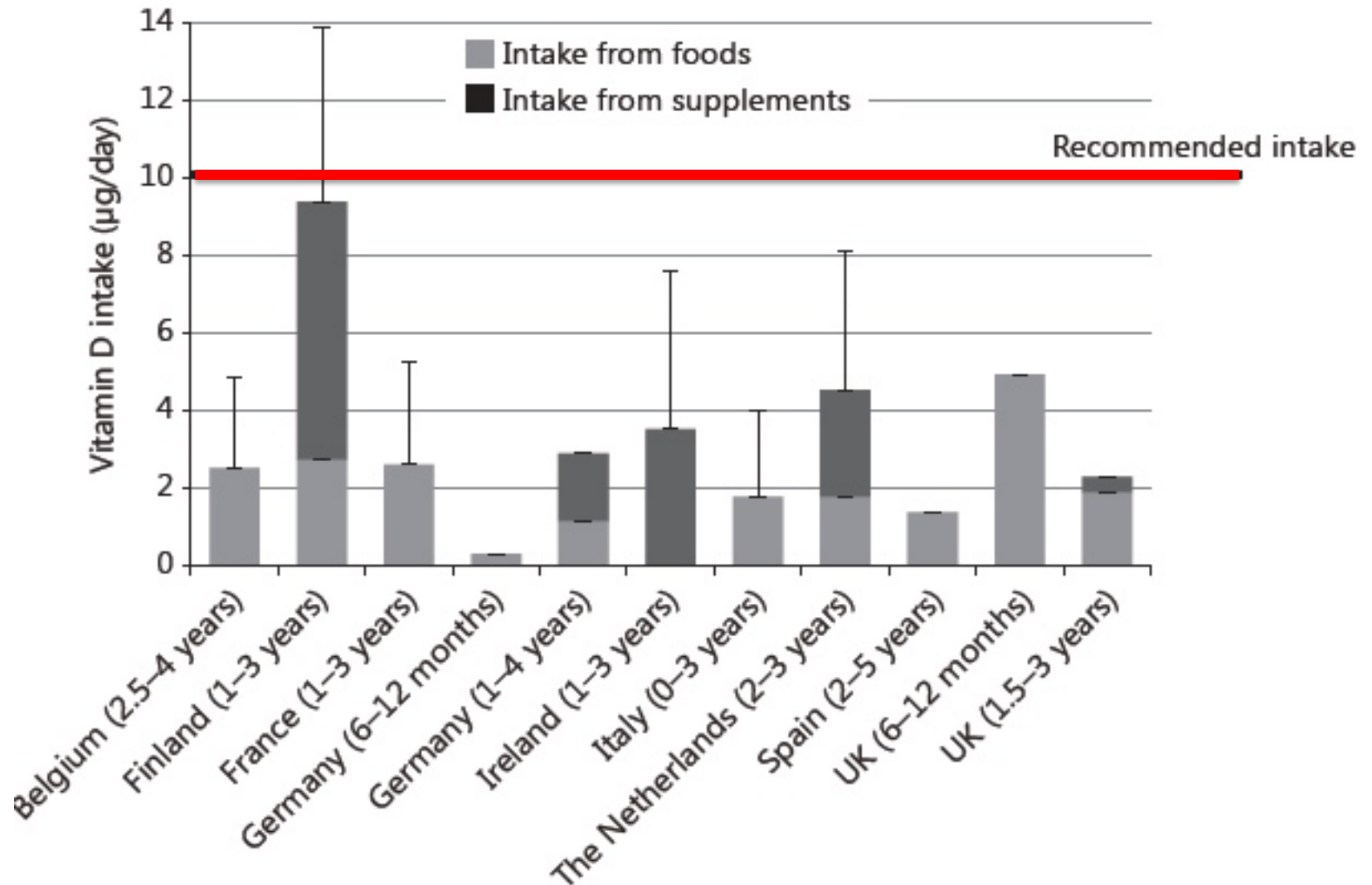
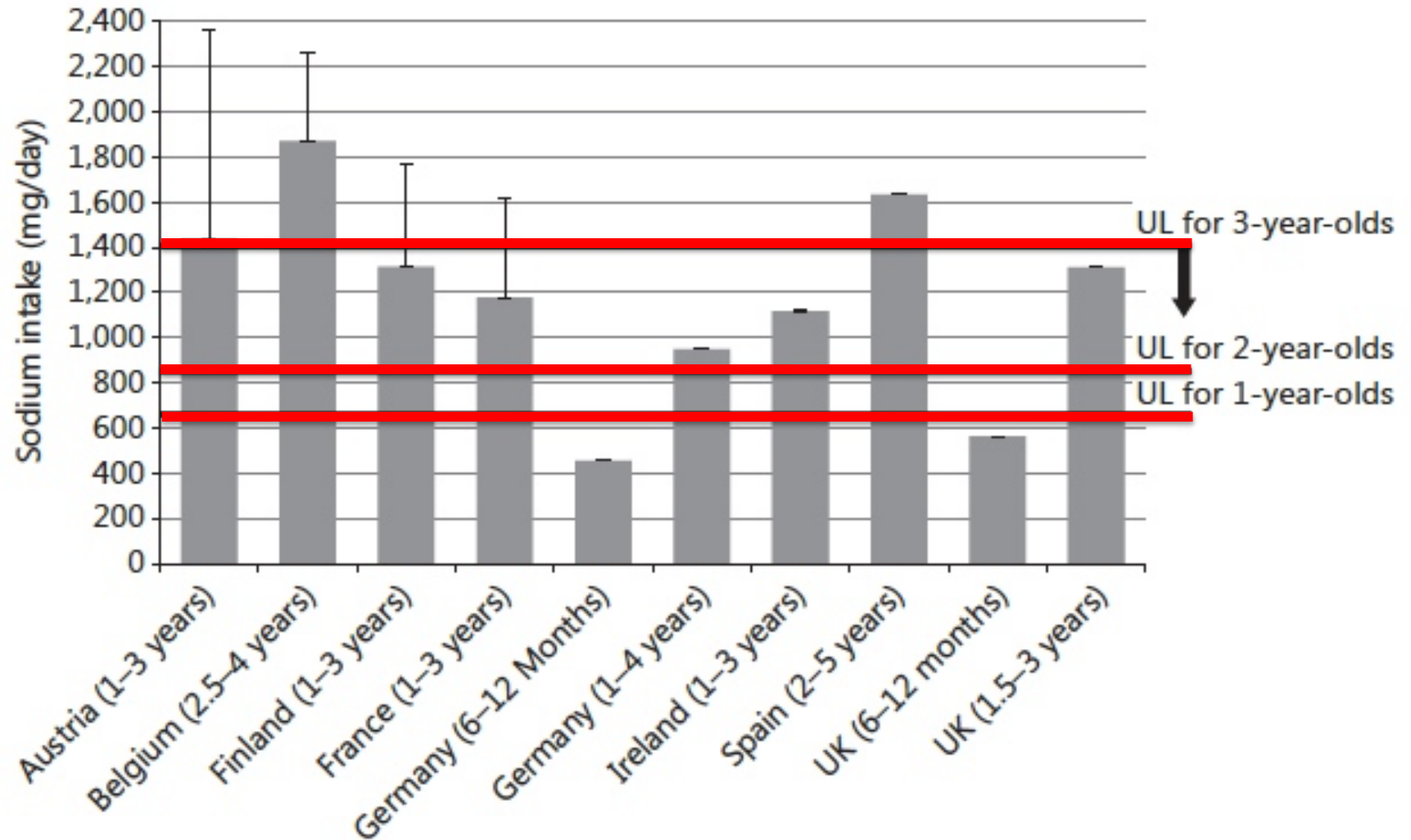
## BREAST-FEEDING AND OBESITY

"…. Although existing data indicate that breast-feeding does not have important antiobesity effects in children, it has other important potential benefits for the infant and mother and should therefore be encouraged. "

# energy and nutrient requirements

nutrients

Saturated fat intake
Saturated fat intake (en%)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Upper limit
Austria (1–3 years)
Belgium (2.5–4 years)
Finland (1–3 years)
Germany (6–12 months)
Germany (1–4 years)
Ireland (1–3 years)
Italy (0–3 years)
The Netherlands (9–18 months)
The Netherlands (2–3 years)
Spain (2–5 years)
UK (1.5–3 years)

Alles MS, *et al.* Ann Nutr Metab 2014;64:284–293

Glucose Fat Uptake & Ox.
VAT
Ectopic fat
Ingested:
CHO
FAT
liver
insulin resistance
*de novo* lipogenesis
hypertriglyceridemia
FFA

# Physical activity and body fat



Maffeis C, Castellani M. NMCD 2007

# Vegetable intake

Alles MS, *et al.* Ann Nutr Metab 2014;64:284–293

Iron intake (mg/day)

12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Recommended intake

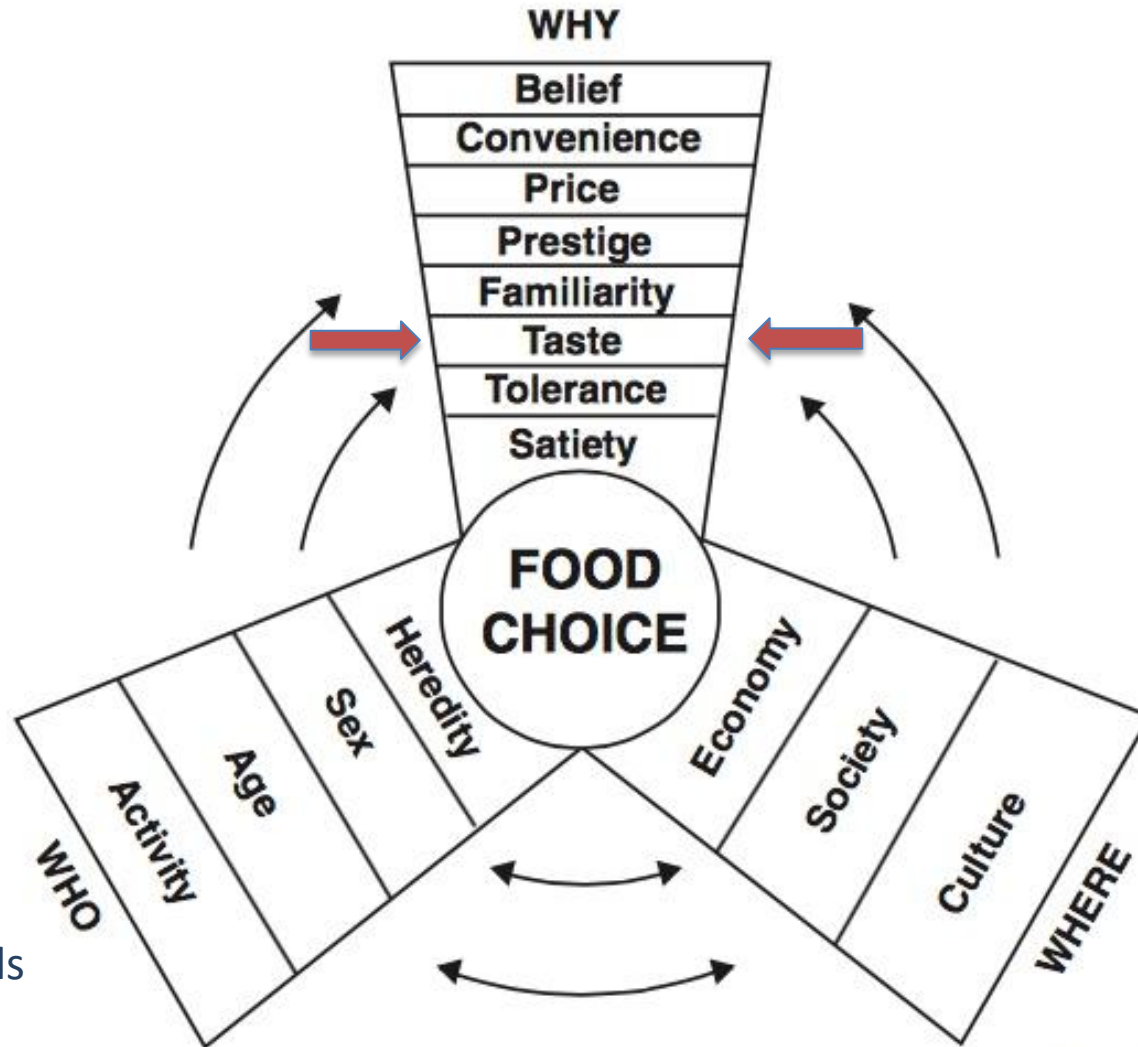
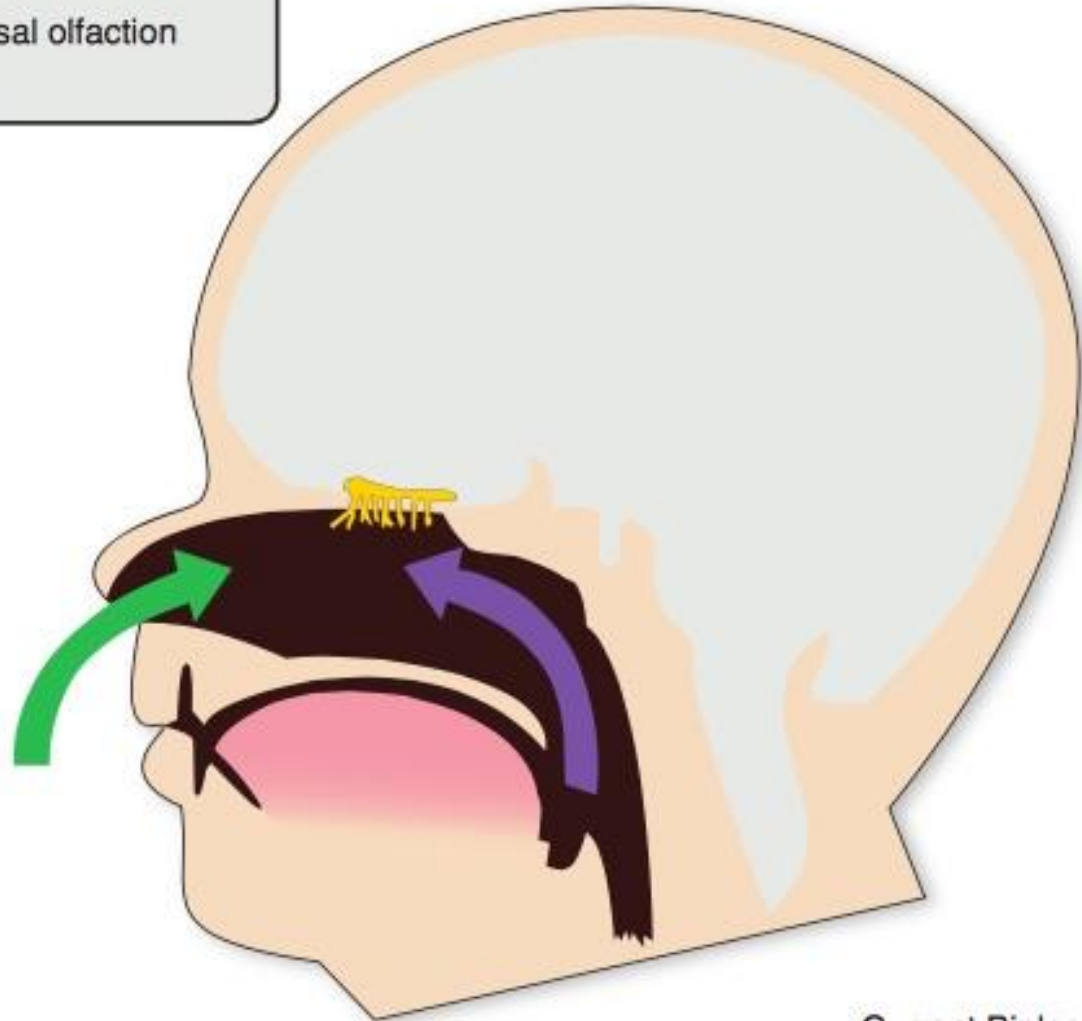
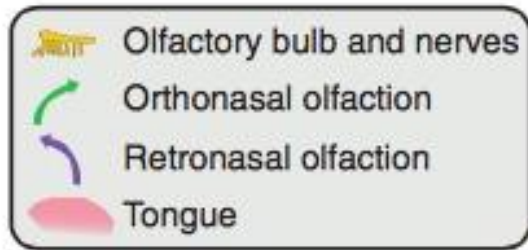
Austria (1–3 years)
Belgium (2.5–4 years)
Finland (1–3 years)
France (1–3 years)
Germany (6–12 months)
Germany (1–4 years)
Ireland (1–3 years)
Italy (0–3 years)
The Netherlands (9–18 months)
The Netherlands (2–3 years)
Spain (2–5 years)
UK (6–12 months)
UK (1.5–3 years)

# Vitamin D intake

Alles MS, *et al.* Ann Nutr Metab 2014;64:284–293

## Sodium intake

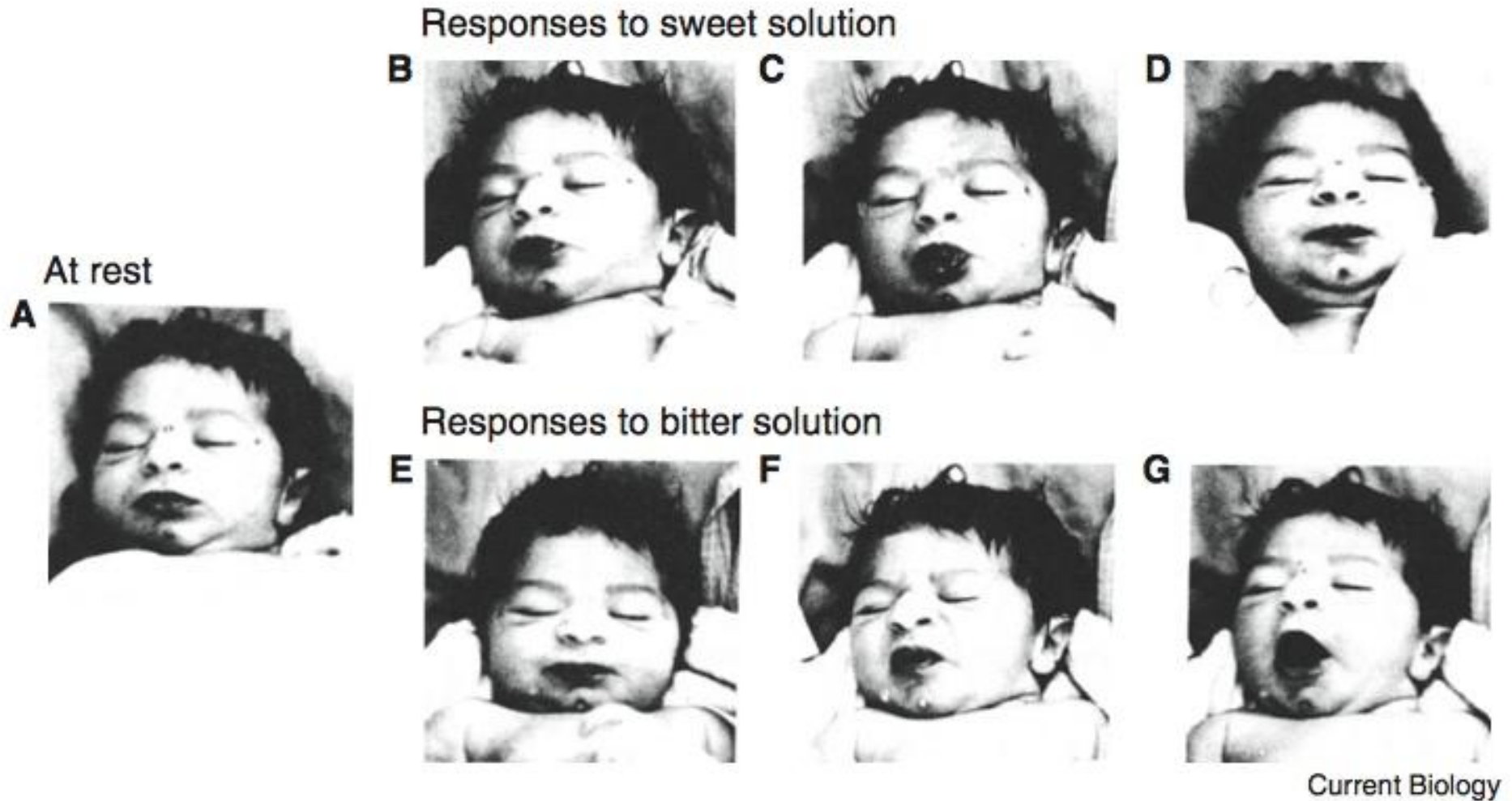
Alles MS, *et al.* Ann Nutr Metab 2014;64:284–293

# Krondl's food perception model

# The anatomy of flavour perception

Sapori ingeriti o inalati dalla madre sono trasmessi a:

- liquido amniotico

- latte

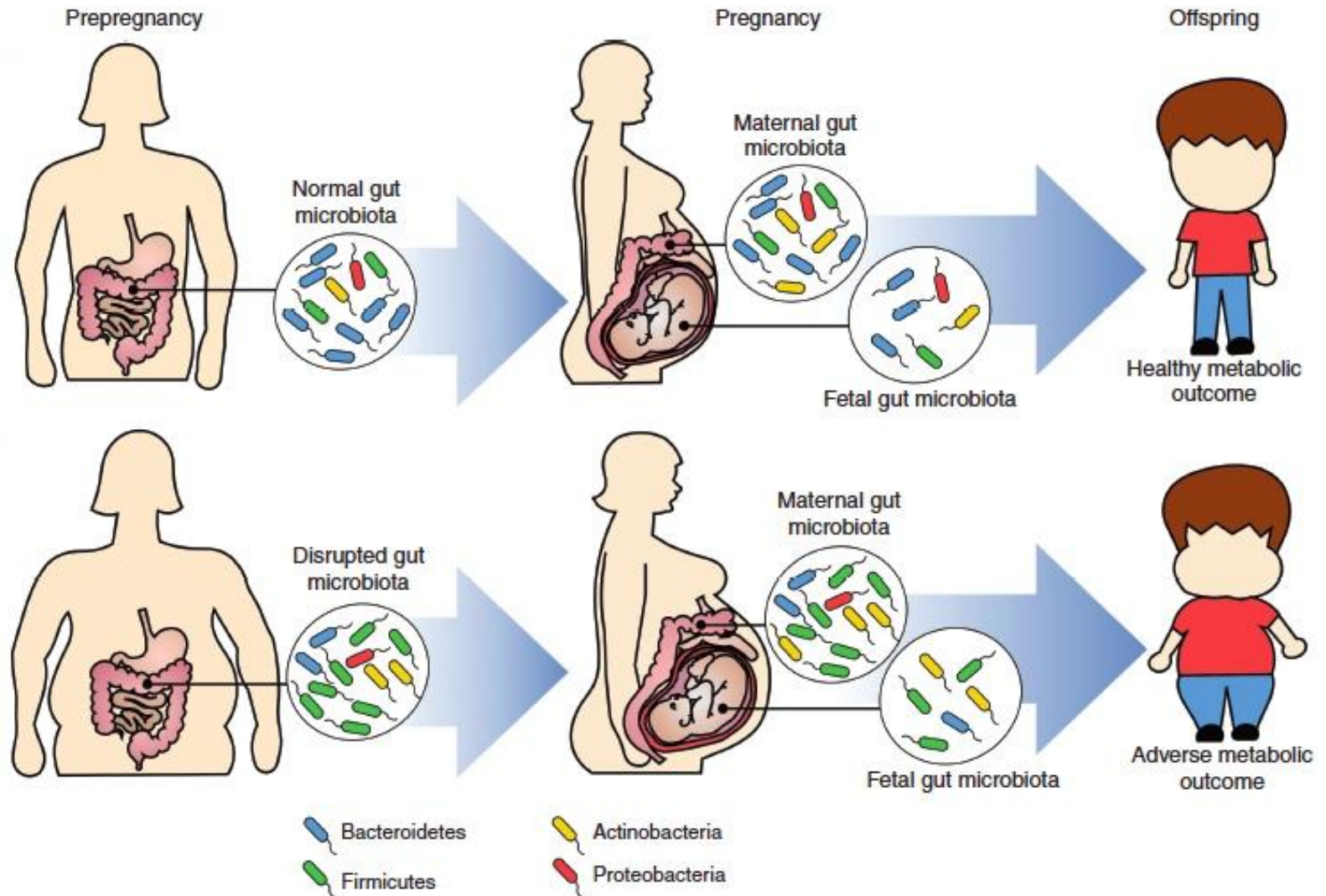
# Characteristic responses of neonates to sweet and bitter tastes

Ganchrow JR*, et al.* Infant Bev Dev 1983

Dieta materna in gravidanza
e durante l’allattamento

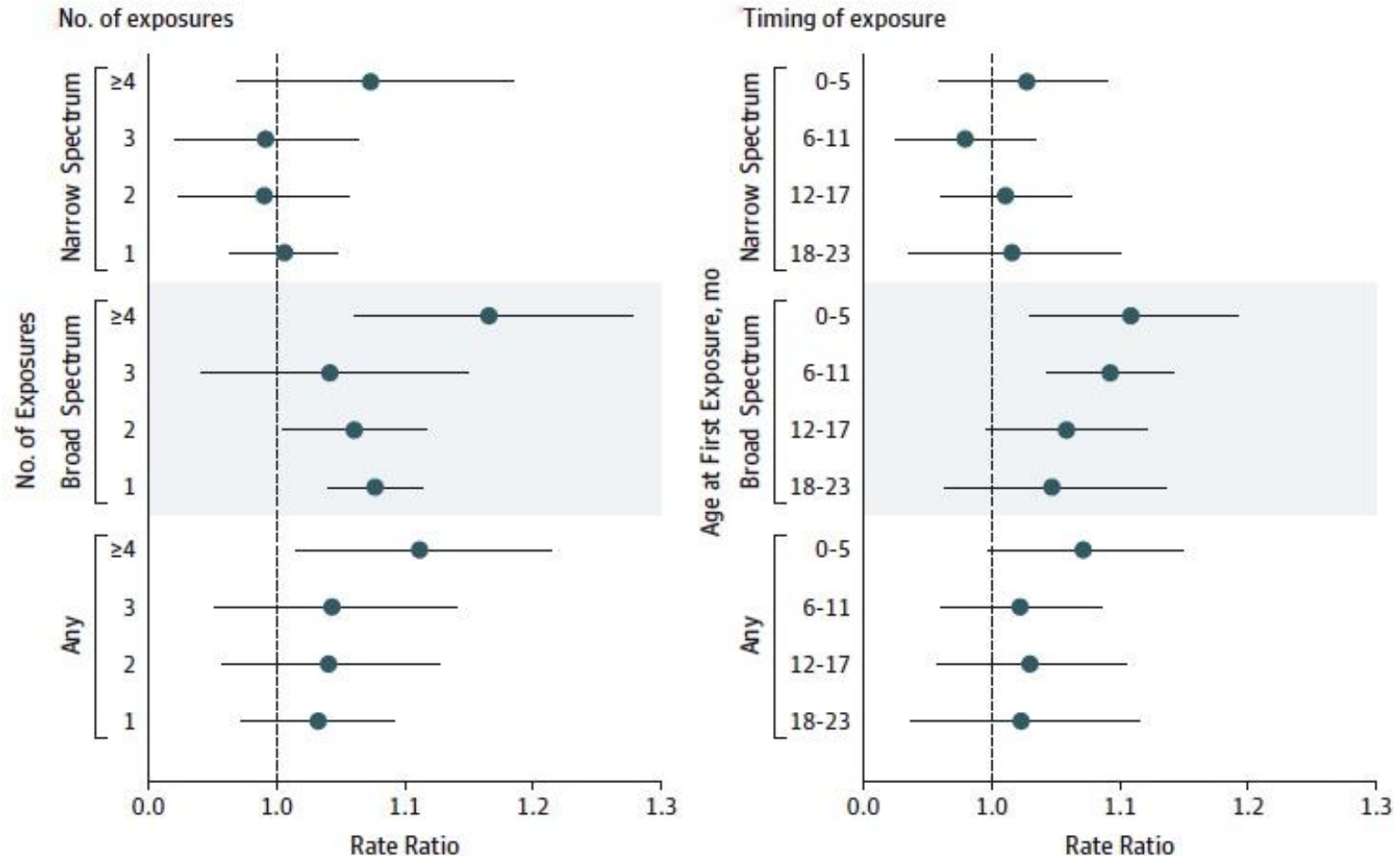
Formula

- standard
- soia
- idrolisato

# Overview of maternal gut microbiome modulation with pregnancy ± obesity.

Gohir W, *et al.* Pediatr Res 2015

# Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity

Impact of Antibiotic Class, Frequency, and Timing on the Risk for Obesity

Bailey LC, *et al.* JAMA Pediatr. 2014;168:1063-1069.

# Take home message

Promuovere l'allattamento al seno

Monitorare con attenzione l'accrescimento

Non iniziare lo svezzamento prima del 4° mese compiuto e non dopo il 6° mese.

Non introdurre il latte vaccino prima del compimento del 12° mese

Prescrivere la dieta sulla base dei fabbisogni e nel rispetto delle raccomandazioni con attenzione al rapporto lipidi/carboidrati, vegetali, sale, ferro

Considerare il contenuto di contaminanti presenti nel cibo, cui il piccolo è più esposto ed è più sensibile, nella scelta degli alimenti della sua dieta

**TABELLA 5.6** Cause principali di possibile ipogalattia/agalattia secondaria

- Se l'induzione del parto è avvenuta con ossitocina i.v., determinando un *feed-back* soppressivo sul sistema ipotalamo-ipofisario materno
- Se il neonato viene allattato fin dalle prime ore di vita con formule: la suzione dal biberon è molto più facile e meno stancante, tanto da limitare poi la capacità del bambino ad attaccarsi correttamente al seno, e dunque riducendo lo stimolo ipotalamico alla produzione di prolattina ed ossitocina
- Se il primo contatto madre-bambino avviene dopo le prime 12-24 ore di vita, soprattutto se le mammelle non vengono comunque svuotate del colostro prodotto
- Se il neonato non è capace di efficiente suzione, o per immaturità/prematurità, o perché affetto da danno cerebrale sia atossico che emorragico, o perché marcatamente dispnoico
- Se viene instaurato troppo frettolosamente e precocemente un regime di allattamento misto, scambiando una possibile "pigrizia" del neonato per una ridotta produzione di latte
- Se la madre ha un'eccessiva preoccupazione sulla propria capacità di prendersi cura del bambino e di essere in grado di produrre sufficienti quantità di latte
- Se aumentano lo stress e l'ansia intorno all'allattamento, con continue "doppie pesate" per verificare le quantità assunte dal bambino
- Se esistono varianti anatomiche o malformazioni relative alla mammella (soprattutto il capezzolo corto, o quello retratto o introflesso): la difficoltà ad attaccarsi spinge il neonato a rifiutare progressivamente il seno, innescando così un doppio circolo vizioso, di mancanza di stimolazione mammaria → inibizione della fase elettiva, e di mancato svuotamento mammario → inibizione della fase secretiva
- Se esistono malformazioni nel neonato, sia della bocca (soprattutto labio- o labio-palatoschisi, ma anche frenulo linguale molto corto, etc.) che del naso (atresia delle coane) che ostacolano la corretta suzione
- Se nel neonato/lattantino c'è un'ostruzione nasale o comunque le vie nasali non vengono tenute libere con frequenti lavaggi con soluzione fisiologica
- Se nei primi giorni / primo mese di vita l'allattamento al seno viene "temporaneamente" discontinuato, ad esempio per l'insorgenza di un *ittero da latte materno*
- Se la madre assume farmaci pericolosi o potenzialmente pericolosi per il lattante, tali da consigliare una "temporanea" interruzione dell'allattamento
- Se una situazione di *ingorgo mammario* (eccessivo stimolo prolattinico) viene scambiata per l'inizio di una *mastite*, e si instaura una precoce terapia antibiotica volta alla sua prevenzione secondaria o alla terapia vera e propria o addirittura una terapia ormonale volta a ridurre l'eccessiva produzione di latte (ipogalattia iatrogena)
- Se a causa di inadeguata preparazione del capezzolo all'allattamento compaiono precocemente *ragadi del seno*, che possono portare alla forzata messa a riposo della mammella affetta, determinando un potente feedback negativo sulla fase galattopoietica

**TABELLA 5.7** Principali controindicazioni all'allattamento al seno

- **Malattie materne sistemiche gravi** (es.: insufficienza cardiaca, tireotossicosi, neoplasie, nefropatie, tubercolosi, setticemia, malaria, psicosi, epilessia)
- **Tossicodipendenze in atto**
- **Trattamenti con farmaci:** farmaci radioattivi, antineoplastici, digitale, etc. NB: esistono liste, periodicamente aggiornate, dei farmaci che controindicano – ovvero sono controindicati in corso di – allattamento al seno, cui si rimanda per approfondimento
- **Lue:** costituisce controindicazione all'allattamento al seno solo se contratta in epoca tardiva della gravidanza, tale da far ritenere che il neonato sia indenne; la lue congenita invece non controindica l'allattamento al seno
- **Epatite virale materna in fase acuta (A, B, C).** NB: in caso di madre HbsAg+ ma non con malattia acuta, invece, è sufficiente la somministrazione al lattante della 1ª dose di vaccino anti-HBV alla nascita
- **AIDS conclamato.** NB: in caso di sola positività per HIV, o di malattia ben controllata farmacologicamente, la tendenza generale è di consentire l'allattamento, soprattutto se il numero di copie virali circolanti nel sangue materno è bassissimo
- **Malattie infettive sistemiche materne** quali **morbillo, varicella, parotite:** non controindicano l'allattamento al seno, salvo in presenza di gravi complicanze
- **Difterite:** controindica senz'altro, se insorge prima della prima vaccinazione, in dubbio se dopo la prima vaccinazione antidifterica, non controindica affatto se dopo la seconda dose vaccinale
- **Malattie virali intercorrenti,** ad esempio delle alte vie respiratorie, non controindicano in assoluto l'allattamento al seno, salvo condizioni generali gravi della madre (va però fatto il possibile per evitare il contagio del piccolo, ad esempio con l'uso di mascherina da parte della madre)
- **Mastite bilaterale:** se compare nelle prime settimane di vita è opinione di molti che l'allattamento al seno vada discontinuato; in epoca più tardiva, a ghiandola mammaria più matura, probabilmente è sufficiente discontinuare l'allattamento per pochi giorni, mentre s'inizia la terapia antibiotica, senza che la produzione di latte ne risenta
- **Malformazioni bilaterali del capezzolo:** non rappresentano una controindicazione, ma un impedimento anche grave, risolvibile tuttavia con l'ausilio di speciali paracapezzoli, il cui uso può essere utile anche in caso di ragadi importanti
- **Labiopalatoschisi:** è un grave impedimento, sebbene speciali "tutori" o protesi possano essere utilizzati per consentire al bambino di alimentarsi
- **Errori congeniti del metabolismo, nel bambino:** solo la **galattosemia** e il **deficit primitivo di lattasi**. NB: nel deficit primitivo di lattasi, l'estrazione manuale del latte materno ed il suo pre-trattamento con una lattasi del commercio può consentire di instaurare ugualmente l'allattamento. La **fenilchetonuria** non rappresenta una controindicazione

| Confronto fra l. materno/vaccino/formulato/di crescita | | Latte materno | Latte vaccino | Latte di tipo 1 | Latte di tipo 2 | Latte di crescita |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Energia | kcal/100 ml | (67) | 68 | 67 | 65 | 66 |
| Proteine | g/100 ml | 0,9 | 3,3 | 1,4 | 1,6 | 2,1 |
| Sieroproteine:caseina | rapporto | 60/40 | 20/80 | 60/40 | 20/80 | 20/80 |
| Grassi | g/100 ml | 3,4 | 3,7 | 3,5 | 3,0 | 2,8 |
| Acido linoleico (LA, n-6) | g/100 ml | 0,34 | tracce | 0,47 | 0,39 | 0,4 |
| Acido alfa-linolenico (ALA, n-3) | g/100 ml | 0,034 | - | 0,076 | 0,073 | 0,04 |
| n-6: n-3 | rapporto | 10:1/14:1 | solo acido linoleico | 7:1 | 6:1 | 8:1 |
| Acido arachidonico (AA, n-6) | % grassi | 0,5 | - | 0,35 | - | |
| Acido docosaesaenoico (DHA, n-3) | % grassi | 0,3 | - | 0,2 | - | |
| LC-PUFA n-6: n-3 | rapporto | 1:1/2:1 | - | 1:1 | - | |
| Carboidrati (Lattosio) | g/100 ml | 7,1 | 4,9 | 7,4 | 7,5 | 5,6 |
| Oligosaccaridi prebiotici | g/100 ml | 1,2 | - | 0,4 | 0,4 | |
| Carico renale di soluti | mOsmol/l | 80 | 230 | 95 | 112 | 150 |
| Fe | mg/100 ml | 0,029 | 0,02 | 0,7 | 1,5 | 1,3 |
| Zn | mg/100 ml | 0,22 | 0,39 | 0,5 | 0,91 | 1 |
| Ca | mg/100 ml | 31 | 130 | 45 | 81 | 95 |
| P | mg/100 ml | 15 | 90 | 27 | 46 | 66 |
| Ca:P | rapporto | 2:1 | 1,3:1 | 1,7:1 | 1,8:1 | 1,3:1 |
| I | mcg/100 ml | 6,3 | 11 | 10 | 15 | 16 |
| Vit. A | U.I./100 ml | 160 | 93 | 250 | 250 | 300 |
| Vit. D | U.I./100 ml | 0,4/10 | 0,3/4 | 40 | 60 | 80 |
| Vit. C | mg/100 ml | 4,3 | 1,7 | 5/15 | 10 | 5/20 |

**TABELLA 5.3** Fattori immunitari noti del latte umano

| | |
|---|---|
| **Fattori umorali** | |
| Immunoglobuline (IgA secretorie) | Immunoglobuline (IgG e IgM) |
| Lattoferrina | Lattoperossidasi |
| Lisozima | Interferoni |
| Fattori del Complemento | Citochine |
| Fattore B properdinico | Fattori della via alternativa del Complemento |
| Anticorpi anti-idiotipo | Macromolecole proteiche, non Ig, anti-virali |
| **Elementi cellulari** | |
| Macrofagi | Neutrofili |
| Linfociti B | Linfociti T |
| Cellule NK | |
| **Nutrienti utili per lo sviluppo del sistema e/o dell'attività immunitaria** | |
| Nucleotidi | Monogliceridi |
| Oligosaccaridi | Acidi grassi a catena corta |
| Acidi grassi essenziali (AGE) | |

**TABELLA 5.4** Caratteristiche e proprietà non nutrizionali dell'allattamento al seno

1. Riduce la frequenza di iperaminoacidemia del prematuro
2. Riduce il rischio di numerose condizioni dismetaboliche del periodo neonatale, quali ipocalcemia e ipernatriemia
3. Riduce nel neonato il rischio di enterocolite necrotizzante (NEC)
4. Migliora la qualità dell'*attachment* del bambino alla madre e, in generale, la qualità del rapporto diadico madre-bambino
5. Riduce l'incidenza e la gravità dell'acrodermatite enteropatica e di altre manifestazioni glutine-correlate, se l'introduzione del glutine avviene durante l'allattamento al seno
6. Riduce il rischio di sviluppare anemia da carenza marziale
7. Ha effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di obesità infantile
8. Può proteggere dall'esordio precoce e/o da maggiore gravità delle dislipidemie, soprattutto ipercolesterolemia
9. Sembra avere un ruolo nella prevenzione della carie dentale
10. Rappresenta un fattore di limitazione delle nascite, grazie al peculiare quadro ormonale che lo caratterizza e che favorisce un più lungo periodo anovulatorio

**TABELLA 5.5** Le più frequenti cause di pianto nel lattante, non legate allo stimolo della fame

- Coliche
- Otalgia
- Difficoltà di respirazione nasale
- Richiesta di contatto
- Paura / spavento (es. forti rumori, incubi)
- Sentirsi sporco / bagnato
- Temperatura non adeguata (troppo alta o troppo bassa)
- Comparsa di temperatura febbrile

# Latti adattati

Latte 0

Latte 1

Latte 2

Latte 3

Latti speciali

Idrolisati

Latti AR / AS / delattosati

**TABELLA 5.8 Denominazione merceologica delle principali formule per l'infanzia**

### Formule (o latti) di partenza, o per la prima infanzia (già latti adattati), o latti 1

Adatti fino a tutto il 6° mese di vita, rappresentano quanto di più vicino al latte materno le attuali tecnologie consentano di produrre. La quota proteica è derivata unicamente dal latte vaccino. Sono in vendita esclusivamente nelle farmacie ed in negozi specializzati, in formulazione in polvere o liquida. Le attuali tendenze di Nutrizione Pediatrica ne privilegiano l'uso fino anche all'anno di vita.

### Formule (o latti) di proseguimento (spesso coincidenti con l'antica denominazione di latti parzialmente adattati), o latti 2

Sono formule utilizzabili dal 5°-6° mese e fino all'anno di vita. Anch'esse di derivazione strettamente vaccina per quanto riguarda la quota proteica, subiscono in generale minori modificazioni ed integrazioni rispetto alla categoria precedente, il che le rende compatibili con la raggiunta maggior maturazione dell'apparato gastroenterico del bambino. Sono in libera vendita anche nei supermercati, anch'esse sia in polvere che liquide.

### Monoformule

Sono utilizzabili da 0 a 12 mesi, grazie alle caratteristiche di composizione, intermedie tra formule di partenza e di proseguimento, sia pure più spostate verso le formule 1. In linea con il DM 82/2009, ne esistono solo 1-2 tipi in commercio. Hanno un prezzo intermedio tra le formule 1 e 2.

### Formule (o latti) di crescita, o latti 3

Le modificazioni operate sul latte vaccino sono ridotte al minimo, con conseguente contenimento dei costi di produzione e vendita; le più importanti modifiche riguardano la quota proteica, ridotta fino anche ad 1/3 rispetto al latte vaccino, e l'integrazione con alcuni minerali (soprattutto ferro) e vitamine (soprattutto A e D). Sono adatti per l'uso nel bambino intorno all'anno di vita e raccomandati fino ai 3 anni. Esistono solo in formulazione liquida.

### Formule arricchite

L'arricchimento principale riguarda il ferro, portato a livelli nettamente superiori a quelli presenti anche nel latte umano; trovano indicazione in bambini che abbiano raddoppiato il peso alla nascita prima del 4° mese di vita, con conseguente depauperamento delle riserve marziali. La loro caratteristica di arricchimento deve essere chiaramente indicata sulla confezione. Sono solo in polvere, da ricostituire.

### Alimenti speciali a base di proteine isolate di origine diversa dal latte vaccino

Sono indicati nelle APLV/IPLV; ne esistono ormai sia nella tipologia "di partenza" che in quella "di proseguimento"; a parte la quota proteica, mai di origine dal latte vaccino, sono per lo più caratterizzati anche dall'assenza di lattosio, sostituito completamente da miscele di maltodestrine, maltosio, glucosio, saccarosio. I tipi principali sono a base di proteine isolate della soia, o del riso, o di collagene bovino, sottoposte o meno a idrolisi parziale.

### Idrolisati (o idrolizzati) proteici

Analoghi alla categoria precedente nella filosofia di composizione e delle indicazioni d'uso, le proteine provengono però dal latte vaccino, e vengono sottoposte ad idrolisi, termica o enzimatica, più o meno spinta, determinandosi così miscele di polipeptidi, oligopeptidi, peptoni, di- e tri-peptidi, aminoacidi semplici. Quanto maggiore è la quota a minor peso molecolare, tanto più bassa la supposta allergenicità della formula; purtroppo, anche tanto peggiore la palatabilità della formula stessa. Ne esistono due sottotipi principali: **HA** (o ipoallergenici), con idrolisi solo parziale della quota proteica, inizialmente indicati per la prevenzione dell'APLV in soggetti ad alto rischio: dopo iniziali entusiasmi, il loro utilizzo sta attualmente scemando, data la sostanziale incapacità di proteggere un'alta percentuale di bambini a rischio dallo sviluppare comunque allergia; e **idrolisati spinti**, la cui introduzione sul mercato, negli scorsi anni '80, è stata fondamentale per la terapia dell'APLV. Una terza categoria, **RA** (a ridotta allergenicità), di recentissima introduzione, non trova sinora molti estimatori: si colloca in posizione intermedia rispetto alle altre due, per grado di idrolisi.

### Alimenti speciali per errori congeniti del metabolismo

Rappresentano una nicchia assai specifica del mercato. Ne esistono praticamente per ognuno degli errori noti del metabolismo aminoacidico e glucidico, e si basano su formule di partenza deprivate dell'aminoacido (o del disaccaride) interessante il particolare difetto metabolico considerato.

### Alimenti per esigenze speciali

È una categoria miscellanea in continuo arricchimento. Tra i latti più noti in quest'area da ricordare quelli di tipo **AR** (antirigurgito), ispessiti con farine varie, prevalentemente mais e/o carruba, destinati a lattanti con RGE ma soprattutto con malattia da RGE; e quelli di tipo **AS** (antistipsi), spesso di tipo acidificato – per lo più con l'aggiunta di probiotici in forma liofilizzata – oppure con modificazioni a carico della quota lipidica, tentando di mimare la composizione dei trigliceridi del latte materno.

### Formule per prematuri (o formule 0 / formule pre-0 / ecc.)

Sono indicate per i nati pretermine ed hanno composizione che cerca di replicare il più possibile quella del colostro, soprattutto nella quota proteica e minerale. Dato il target di uso, sono difficilmente reperibili in commercio, mentre sono di uso comune presso i reparti di Patologia Neonatale e di Terapia Intensiva Neonatale.

**TABELLA 5.10** Schema di possibile inizio del divezzamento

| | |
|---|---|
| Brodo vegetale (*) | 150-180 ml |
| Olio extravergine d'oliva | 1 cucchiaino |
| Crema di riso o crema di mais e tapioca o creme multicereali (anche con glutine) | 1-3 cucchiai |
| (a parte) frutta grattugiata | ¼ pera + ¼ mela + ¼ banana |
| *Dopo qualche giorno, aggiungere alla pappa di cui sopra:* | |
| Passato delle verdure | 1-3 cucchiai |
| Liofilizzato di agnello o coniglio o pollo o tacchino o manzo | ½ dose (= 5 g) |

**TABELLA 5.11** Schema di 2ª fase del divezzamento

| | |
|---|---|
| N° totale pasti | 4 |
| 1° pasto (mezzogiorno): | Vedere tabella 5.10 |
| Nuove introduzioni | Liofilizzato di pesce, qualsiasi varietà |
| 2° pasto (sera): | |
| Brodo vegetale | 180-200 ml |
| Pappa delle verdure usate per il brodo | 1-3 cucchiai |
| Olio extravergine d'oliva | 1 cucchiaino |
| Creme multicereali → semolino → pastina 0000 | 1-3 cucchiai |
| Pappa di legumi (*) | 3 cucchiai |
| Frutta grattugiata (a parte) | ¼ pera + ¼ mela + ¼ banana |

**TABELLA 5.13** Regole di base per un corretto divezzamento

1) Non forzare! Se il bambino non accetta i nuovi sapori, attendere 2-3 giorni, poi riprovare. Non usare trucchi: il bambino deve imparare che esiste un pasto dolce (latte) ed uno sapido (pappa); è altamente anti-educativo aggiungere zucchero, mettere la frutta davanti al cucchiaino di pappa, mescolare il liofilizzato al latte, somministrare la pappa col biberon durante il sonno, etc.
2) Non aggiungere mai sale e non far provare al bambino, durante il delicato processo del divezzamento, i cibi degli adulti!
3) Nuovi alimenti: è conveniente non introdurre troppi alimenti nuovi tutti insieme, per non confondere il gusto del bambino
4) Scegliere la consistenza della pappa secondo il gusto del bambino, e così pure testare la sua preferenza per temperature diverse. Abituare progressivamente il bambino al cucchiaio, ma lasciarlo libero di pasticciare con le mani e toccare il cibo
5) Se il bambino mostra di avere ancora fame, aumentare le quantità di passato di verdure e/o dei cereali, non della carne o di altre fonti di proteine nobili

**TABELLA 5.14** Distribuzione tra macronutrienti dell'energia giornaliera introdotta

| Fino a 6 mesi | | Dai 2 anni di vita | |
|---|---|---|---|
| Proteine | 8-10% | → | 10-12% |
| Lipidi | 45-50% | → | 25-30% |
| Glucidi | 40-45% | → | 55-65% |
| | | **Di cui:** | |
| | | Zuccheri complessi | 45-52% |
| | | Zuccheri semplici | 10-13% |

**TABELLA 5.15** Fabbisogni in vit. D e calcio durante l'età pediatrica

| | Età | Peso* | Vit. D** | Calcio*** |
|---|---|---|---|---|
| **Lattante** | 0-0,5 | 3-7 | n.i. | n.i. |
| | 0,5-1 | 7-10 | 400 | 700-1000 |
| **Bambino** | 1-6 | 9-23 | 600 | 800 |
| | 7-10 | 26-37 | 600 | 1100 |
| **Adolescente** | 11-20 | 42-70 | 600 | 1300-1000 |

* in kg
** espressa in U.I./die; la trasformazione con i più corretti µg è: 1 µg = 40 U.I.
*** in mg/die
n.i. non identificato
Ref.: LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. 2012. Documento di sintesi pre-finale. SICS. Milano. 2012.

**TABELLA 5.16** I più comuni stili alimentari scorretti nell'infanzia

1. Eccessiva assunzione di cibo rispetto al consumo calorico
2. Assenza di prima colazione, o prima colazione ridotta al minimo, o al contrario consumata al bar, con eccesso calorico ed erronea distribuzione in nutrienti
3. Abuso di snack dolci o salati come extra, o premi, o "riempitivi della noia"
4. Eccessivo consumo di pizza o panini imbottiti
5. Compensazioni di una presunta attività fisica percepita come "logorante, stancante, faticosa" ma che ha comportato, nella realtà, una spesa energetica ridicolmente bassa e soprattutto non sufficientemente frequente
6. Abbandono delle merende tradizionali (per lo più nutrizionalmente corrette)
7. Ridotto o assente consumo di cereali integrali, frutta e verdura, a ridotta densità calorica, con conseguente persistenza del senso di fame, che sarà saziata ricorrendo a cibi a più elevata densità calorica (salumi, patate, pane raffinato, formaggi)
8. Ridotto o assente consumo dei "piatti unici" (quali le associazioni di pasta o riso con legumi e verdure)
9. Erronee associazioni di alimenti (es.: piatto unico seguito da un regolare secondo, pizza associata a fritti ed antipasti vari, etc.)
10. Consumo continuo e smodato di fuori-pasto o spuntini di vario genere, con conseguente elevato apporto di cibi ad alto indice glicemico
11. Assunzione di cibi prevalentemente di pomeriggio/sera, spesso non in occasione dei pasti principali
12. Uso di succhi di frutta e soft drink per calmare la sete
13. Preferenza per alimenti cremosi che, non implicando masticazione, comportano un senso di fame non saziata (budini, creme, brioche di pan di spagna)
14. Porzioni identiche (o superiori) a quelle dei membri adulti della famiglia
15. Errato uso della mensa scolastica (pasti saltati, o al contrario, richiesta di doppie porzioni)
16. Assunzione di cibi, snack, bevande del commercio, pasti principali di fronte alla televisione o giocando con video-giochi